

**Univerzita Karlova**  
**1. lékařská fakulta**

Studijní program: Biomedicína  
Studijní obor: Neurovědy



**UNIVERZITA KARLOVA**  
**1. lékařská fakulta**

**MUDr. Aleš Kopal**

Senzorické a senzitivní dysfunkce u neurodegenerativních postižení bazálních  
ganglií

Sensory and sensitive dysfunctions in neurodegenerative disorders of the basal  
ganglia

Disertační práce

Školitel: prof. MUDr. Jan Roth, CSc.  
Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd  
1. LF UK a VFN v Praze

Praha, 2019

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 30.05.2019

MUDr. Aleš Kopal

Podpis

## Poděkování

Moje velké poděkování patří prof. MUDr. Janu Rothovi, CSc., mému školiteli z Neurologické kliniky a Centra klinických neurověd 1. LF UK a VFN Praha, za jeho vstřícný přístup, ochotu a zájem podpořit mě v prohlubování odborných znalostí. Jsem vděčný za jeho cenné rady a připomínky.

Děkuji také všem svým kolegům a spolupracovníkům, kteří se podíleli na výzkumných projektech, za jejich nasazení a zájem společně zvládnout stanovené cíle.

Děkuji také doc. MUDr. Edvardu Ehlerovi, CSc., FEAN, zástupci pro vědu, výuku a výzkum a dříve dlouholetému přednostovi Neurologické kliniky Pardubické nemocnice, za jeho trvalou podporu.

## OBSAH

Prohlášení	2
Poděkování	3
Obsah	4
Abstrakt v češtině	5
Abstrakt v angličtině	8
Seznam použitých zkratk	10
ÚVOD	12
1. Bazální ganglia: anatomie a fyziologie	12
1.1 Anatomie bazálních ganglií	12
1.2 Funkce bazálních ganglií	15
1.3 Senzorické a senzitivní zapojení bazálních ganglií	20
2. Bazální ganglia: patofyziologie	27
2.1 Motorické poruchy	27
2.2 Poruchy afektivních a kognitivních funkcí	30
3. Parkinsonova nemoc	31
3.1 Parkinsonova nemoc - základní informace	31
3.2 Senzorické poruchy Parkinsonovy nemoci	44
4. Studie 1: Vyšetření čichu u neurologických onemocnění pomocí Testu parfémovaných fixů	54
4.1 Úvod	54
4.2 Cíle studie	55
4.3 Hypotézy	55
4.4 Metody	56
4.5 Výsledky	59
4.6 Diskuze	61
4.7 Závěry a zhodnocení	65
5. Studie 2: Nový test libosti vůně u Parkinsonovy nemoci	66
5.1 Úvod	66
5.2 Cíle studie	68
5.3 Hypotézy	68
5.4 Metody	68
5.5 Výsledky	70
5.6 Diskuze	74
5.7 Závěry a zhodnocení	76
6. Studie 3: Změny retiny se nepodílejí na vzniku zrakových halucinací u Parkinsonovy nemoci	78
6.1 Úvod	78
6.2 Cíle studie	79
6.3 Hypotézy	79
6.4 Metody	80
6.5 Výsledky	82
6.6 Diskuze	84

6.7 Závěry a zhodnocení	88
7. Huntingtonova nemoc - obecný úvod	89
7.1 Zrakové symptomy u Huntingtonovy nemoci	101
8. Studie 4: Pacienti s Huntingtonovou nemocí nemají strukturální a funkční postižení retiny	104
8.1 Úvod	104
8.2 Cíle studie	105
8.3 Hypotézy	106
8.4 Metody	106
8.5 Výsledky	108
8.6 Diskuze	110
8.7 Závěry a zhodnocení	112
9. ZÁVĚR	114
POUŽITÁ LITERATURA	117
Příloha č. 1 Identifikační záznam	138
Příloha č. 2 Seznam publikací doktoranda in extenso	139

## ABSTRAKT

Komplexní činnost bazálních ganglií je ovlivněna četnými senzoryckými a senzitivními stimuly. V předkládaných studiích se zabýváme čichem a zrakem, jejichž parametry jsme zkoumali u neurodegenerativních onemocnění bazálních ganglií - Parkinsonovy nemoci (PN) a Huntingtonovy nemoci (HN). V první studii se věnujeme použití Testu parfémovaných fixů (Odourized Markers Test - OMT) s cílem zjistit jeho použitelnost k detekci čichových prahů u pacientů s PN a dále zjistit, zda odliší neurodegenerativní poruchy čichu od poruch čichu jiné etiologie. Výsledky ukazují, že OMT je použitelný u pacientů s PN, je srovnatelný s testem Sniffin' Sticks, neboť dokládá nižší bodové zisky u pacientů s PN ve srovnání se zdravými osobami, neodliší však jiné etiologie poruchy čichu. V další studii jsme demonstrovali vyšetření libosti čichových stimulantů u pacientů s PN pomocí Nového testu libosti vůně (NTLV). Zjišťovali jsme vhodnost a validitu jeho použití. Zjistili jsme, že pacienti s PN měli nižší skóre hodnocené libosti odorantů oproti zdravé skupině v korelaci s testy Sniffin' Sticks a OMT. V následující studii jsme zkoumali, zda pacienti s PN se zrakovými halucinacemi (PNH+) mají přítomné strukturální a funkční změny sítnice zjistitelné pomocí optické koherenční tomografie (OCT) a pomocí 2,5% kontrastní senzitivity v porovnání s pacienty PN bez halucinací (PNH-). Nezjistili jsme žádné statisticky signifikantní rozdíly v tloušťce peripapilární vrstvy retinálních nervových vláken (RNFL), v makulární tloušťce a objemu a ani v 2.5% kontrastní senzitivě mezi pacienty PNH+ a PNH-. V závěrečné části práce prezentujeme studii, ve které jsme zjišťovali, jaké jsou u pacientů s HN strukturální a funkční parametry retiny měřené pomocí OCT a Pelli-Robson Contrast sensitivity testu a Farnsworth D-15 Color testu. Nezjistili jsme žádné statisticky signifikantní rozdíly v průměrné tloušťce RNFL, v tloušťce temporálního segmentu RNFL a v makulárním objemu mezi pacienty s HN a zdravými kontrolami. Nenašli jsme také žádnou patologii v kontrastní senzitivě u pacientů s HN.

Klíčová slova: Parkinsonova nemoc, Huntingtonova nemoc, kontrastní senzitivita, barevná diskriminace, optická koherenční tomografie, Test parfémovaných fixů, Nový test libosti vůně

## ABSTRACT

Complex functions of the basal ganglia are affected by numerous sensory and sensitive stimuli. In our studies, we investigated parameters of sense of smell and vision in neurodegenerative diseases of the basal ganglia - Parkinson's disease (PD) and Huntington's disease (HD). In the first study, we use Odourized Markers Test (OMT) to determine its applicability in PD patients, and to determine whether it distinguishes olfactory disorders between neurodegenerative and other disorders. Results show that OMT is applicable for PD patients and comparable to Sniffin' Sticks as it demonstrates gains of lower scores in PD patients compared to healthy subjects, but they do not differentiate other etiology of olfactory disorders. In the next study, we tested the pleasantness of odor stimulants in PD patients using New test of odor pleasantness (NTOP). We investigated suitability and validity of its use. We found that PD patients had lower odor rating score compared to healthy group correlated with Sniffin' Sticks and OMT. In the following study, we examined whether PD patients with visual hallucinations (PDH+) have structural retinal changes measured by optical coherence tomography (OCT) and functional retinal changes examined by 2,5% contrast sensitivity test compared to PD patients without hallucinations (PDH-). We found no statistically significant differences in peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness, macular thickness and volume, nor in 2.5% contrast sensitivity test between PDH+ and PDH-. In the final part of the work we presented the study in which retinal structural parameters measured by OCT and retinal functional parameters measured by Pelli-Robson Contrast Sensitivity Test and Farnsworth D-15 Color Test were investigated in HD patients. We found no statistically significant differences in mean RNFL thickness, RNFL temporal segment thickness, and macular volume between HD patients and healthy controls. We found no pathology in contrast sensitivity in HD patients and the results of color discrimination were ambiguous.



Key words: Parkinson's disease, Huntington's disease, contrast sensitivity, color discrimination, optical coherence tomography, Odourized markers test, New test of odor pleasantness

## Seznam použitých zkratk:

AD	autozomálně dominantní (dědičnost)
APOε4	apolipoprotein ε4 (alela)
AR	autozomálně recesivní (dědičnost)
ART	Automatic Real Time, funkce OCT přístroje pro volbu míry sumace B skenů
BDNF	brain-derived neurotrophic factor, mozková neurotrofický faktor
CAG	cytosin-adenin-guanin repetice
CI	confidence interval, interval spolehlivosti (statistický parametr)
DAN	dorsal attention network, „dorzální pozornostní síť“
DMN	default mode síť, „síť implicitního režimu“
EDS	excessive daytime sleepiness, nadměrná denní spavost
ERG	Elektroretinogram
GABA	kyselina γ-amino-máselná
GBA	Glukocerebrosidáza
HN	Huntingtonova nemoc
HTT	huntingtin (gen, protein)
ICD	impulse control disorder, porucha kontroly impulzů
LRRK2	leucine-rich repeat kinase 2 (dardarin), „na leucin bohatá repetitivní kináza 2“ (gen)
MAPT	mikrotubule-associated protein tau, „s mikrotubuly asociovaný protein tau“
MIBG	metaiodobenzylguanidine, analog noradrenalinu v postgangliových presynaptických sympatických neuronech
MDS-UPDRS	Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale
MMSE	Mini Mental State Examination, test kognitivních funkcí
MSA	multisystémová atrofie
NOS	syntáza NO
NTLV	Nový test libosti vůně
PNH+	pacienti s Parkinsonovou nemocí a zrakovými halucinacemi
PNH-	pacienti s Parkinsonovou nemocí bez zrakových halucinací
RNFL	peripapilární vrstva retinálních nervových vláken
RNFL-G	průměrná peripapilární vrstva retinálních nervových vláken
RNFL-T	peripapilární vrstva retinálních nervových vláken v temporálním segmentu
VAN	ventral attention network, „ventrální pozornostní síť“
OCT	optical coherence tomography, optická koherenční tomografie
OMT	Odourized markers test, Test parfémovaných fixů
P	pravděpodobnost, hladina významnosti (statistický parametr)
PN	Parkinsonova nemoc
PIGD	postural instability gait disorder, „porucha posturální instability a chůze“
PINK1	PTEN-induced kinase 1, PTEN indukovaná kináza 1 (gen)

R	korelační koeficient (statistický parametr)
RBD	rapid eye movement sleep behaviour disorder, porucha chování v REM spánku
REM	rapid eye movement, fáze spánku s rychlými očními pohyby
RSM	roztroušená skleróza mozkomíšní
SD	standard deviation, směrodatná odchylka
SNCA	$\alpha$ -synuclein (alela)
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitor, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
TFC	Total functional capacity, celková funkční kapacita u UHDRS
TMS	Total motor score, celkové motorické skóre u UHDRS
TOP	Test of odor pleasantness, Test libosti vůně
UHDRS	Unified Huntington Disease Rating Scale, škála tíže Huntingtonovy nemoci
UPDRS	Unified Parkinson's disease rating scale, škála tíže Parkinsonovy nemoci
UPSIT	University of Pennsylvania Smell Identification Test, Test čichové identifikace Pensylvánské Univerzity
VAS	vizuální analogová škála
VEP	zrakové evokované potenciály

## ÚVOD

### 1. Bazální ganglia: anatomie a fyziologie

#### 1.1 Anatomie bazálních ganglií

Bazální ganglia jsou podkorové mozkové struktury, které anatomicky sestávají z corpus striatum, globus pallidus (pallidum), amygdala, claustrum, striatum ventrale a pallidum ventrale. Corpus striatum tvoří nucleus caudatus a putamen. Globus pallidus má dvě části: zevní pallidum a vnitřní pallidum. Pallidum a putamen se společně označují jako nucleus lentiformis (podle čočkovitého tvaru). Striatum ventrale bylo původně částí nucleus accumbens a pallidum ventrale bylo částí substantia innominata. (Petrovický P et al. 2008)

Z funkčního hlediska k bazálním gangliím řadíme dále nucleus subthalamicus (corpus Luysi), které je částí subthalamu a substantia nigra - pars reticularis, která je součástí mezencefalón. Úzký funkční vztah k bazálním gangliím mají struktury nucleus basalis Meynerti (cholinergní jádro, Ch4), uložené pod nucleus lentiformis, a substantia nigra - pars compacta a area ventralis tegmenti Tsai, které jsou součástí mezencefalón. (Petrovický P et al. 2008)

Největší strukturou bazálních ganglií je corpus striatum. Svazky korových drah tvořících capsula interna rozděluje corpus striatum na nucleus caudatus a putamen. Nucleus caudatus sestává z caput nucleí caudati, která je umístěná anteriorně před thalamem a která se dorzálně zúžuje v corpus, jež pokračuje kolem thalamu do štíhlé a podkovovitě zahnuté caudy končící v temporálním laloku. Na ventrálním obvodu caput nucleí caudati leží nucleus accumbens. Jeho mediální část, tzv. shell region, naléhá k septu, zatímco jeho laterální část, tzv. core region, zasahuje k ventrálnímu okraji putamen a tvoří striatum ventrale. Putamen je obklopeno mediálně pallidem, ventrálně striatum ventrale, laterálně bílou hmotou capsula externa. Ventrální část putamen je spojena přes pedunculus putaminis s distální částí cauda nucleí caudati. Globus pallidus leží mezi vlákny capsula interna a mediální částí putamen. Na globus pallidus z ventrální strany naléhá nucleus basalis Meynerti.

Ventrálně od nucleus basalis Meynerti je substantia innominata. Její dorzální část se nazývá pallidum ventrale, zatímco ventrální část je součástí amygdaly jako tzv. sublenticular extended amygdala. Amygdala, mající mandlovitý tvar, leží v hloubce temporálního laloku před hipokampem. Claustrum leží mezi putamen a kůrou inzuly. Od putamen ji oddělují vlákna capsula externa a od inzuly vlákna capsula extrema. (Petrovický P et al. 2008). Anatomické dělení bazálních ganglií včetně funkčního hlediska je uvedeno v Tab.1.

**Tab. 1 Bazální ganglia - anatomické dělení a funkční hledisko**

<u>Anatomické dělení bazálních ganglií:</u>
<b>corpus striatum (nucleus caudatus a putamen)</b>
<b>globus pallidus - pallidum (zevní pallidum a vnitřní pallidum)</b>
<b>amygdala</b>
<b>claustrum</b>
<b>striatum ventrale</b>
<b>pallidum ventrale</b>
<u>Z funkčního hlediska k bazálním gangliím dále patří:</u>
<b>nucleus subthalamicus (corpus Luysi)</b>
<b>substantia nigra - pars compacta et reticularis</b>
<b>nucleus basalis Meynerti</b>
<b>area ventralis tegmenti Tsai</b>

### **Struktura corpus striatum**

Corpus striatum je zajímavé svoji vnitřní strukturou (Petrovický P et al. 2008). Na základě histochemických vlastností (barvení na acetylcholinesterázu) tvoří striatum dvě hlavní součásti: světlé striosomy a tmavá matrix (Petrovický P et al. 2008, Soghomonian JJ et al. 2016). Striosomy zaujímají asi 20% objemu striata, matrix asi 80%. V těchto dvou částech je také rozdílný výskyt mediátorů, resp. modulátorů. (Petrovický P et al. 2008, Shepherd GM et Grillner S 2018)

Ve striosomech jsou přítomny neurotenzin, dynorphin a substance P, v matrix somatostatin, enkefalin a substance P. Neurony striata jsou jednak aspiny neurony, které nemají synaptické trny a spiny neurony s početnými

trnovými výběžky pro synapse. Aspiny neurony jsou interneurony. Tyto interneurony jsou velké (mediátorem je acetylcholin) a malé (mediátorem je GABA). GABAergní interneurony převažují a jsou to hlavně fázické parvalbumin-pozitivní interneurony, dále interneurony exprimující NO-syntázu (NOS), neuropeptid Y a somatostatin a jednak interneurony exprimující calretinin. GABAergní interneurony, stejně jako spiny neurony striata dostávají mohutnou aferentaci z GABAergních neuronů zevního pallida. (Petrovický P et al. 2008, Shepherd GM et Grillner S 2018). Spiny neurony jsou středně velké projekční neurony, které tvoří asi 95% buněčné populace striata. Jsou GABAergní, protože jejich hlavním neurotransmiterem je GABA. Podle převažujícího typu modulátoru se rozlišují dva hlavní typy. Jeden typ má na synapsi substanci P a dynorphin a projikuje do vnitřního pallida, druhý typ má na synapsi enkefalin a projikuje do zevního pallida. (Petrovický P et al. 2008, Shepherd GM et Grillner S 2018, Soghomonian JJ et al. 2016)

Striatum se vyznačuje tím, že jeho vnitřní struktura má rozdílnou konektivitu (Petrovický P et al. 2008, Soghomonian JJ et al. 2016). Hlavní aferentace pro matrix je ze senzori-motorické a asociační kůry a z thalamu, zatímco hlavní aferentace pro striosomy je z frontální a limbické kůry a ze substantia nigra pars compacta a reticularis. Eferenty z matrix směřují do substantia nigra pars reticularis a do vnitřního pallida, kdežto eferenty ze striosomů jdou do substantia nigra pars compacta. (Kim HF et Hikosaka O 2015, Petrovický P et al. 2008, Soghomonian JJ et al. 2016)

Hlavními receptory ve striatu jsou dopaminergní receptory D1, které jsou přítomny na spiny neuronech projikujících do vnitřního pallida a dopaminergní receptory D2 přítomné na spiny neuronech projikujících do zevního pallida. Dopaminergní receptory D3 jsou přítomny ve striatum ventrale. Striatum ventrale však nemá vytvořenou strukturu se striosomy. (Petrovický P et al. 2008, Shepherd GM et Grillner S 2018, Soghomonian JJ et al. 2016)

## 1.2 Funkce bazálních ganglií

Bazální ganglia mají několik funkcí. Motorické funkce se účastní řízení hybnosti. Jsou zodpovědné za provádění vrozených pohybových vzorců a naučených pohybových stereotypů. Bazální ganglia se spoluúčastní provádění celého spektra pohybových vzorců, od základních pohybových aktivit (chůze, držení těla, řeč aj.) až po specializované pohybové vzorce (hraní na hudební nástroje, tanec, sportovní aktivity aj.). Afektivní a kognitivní funkce se účastní komplexního projevu chování. (Petrovický P et al. 2008). Bazální ganglia mají také významnou roli v učení a plánování motorických projevů v souvislosti se specifickými senzorickými podněty nebo podněty prostředí (Shepherd GM et Grillner S 2018, Soghomonian JJ et al. 2016).

### Paralelní funkční okruhy

Bazální ganglia jsou z funkčně anatomického hlediska vzájemně propojeny se strukturami a oblastmi, s kterými tvoří paralelně pracující funkční celky. Tyto funkční celky jsou uspořádány do tzv. zpracovacích okruhů bazálních ganglií. Ty zahrnují jeden hlavní okruh se čtyřmi funkčními variantami a čtyři vedlejší okruhy. (Petrovický P et al. 2008)

#### Hlavní okruh bazálních ganglií

Hlavní okruh bazálních ganglií začíná v mozkové kůře (různé korové oblasti), pokračuje do striata, dále pallida, resp. substantia nigra, pars reticularis, a přes thalamus se vrací zpět do mozkové (frontální) kůry. Tento okruh je základním okruhem pro motoriku trupu a končetin, resp. pro motoriku v oblasti hlavy a krku. Z pallida, resp. substantia nigra pars reticularis, jsou vedeny také výstupy do retikulární formace (pro motoriku trupu a končetin), resp. tecta (pro motoriku v oblasti hlavy a krku). Hlavní okruh bazálních ganglií je funkčně rozdělen na čtyři varianty. (Petrovický P et al. 2008)

### *Senzori-motorický okruh*

Senzori-motorický okruh začíná v senzitivní, premotorické a motorické kůře, pokračuje do putamen a přes pallidum, resp. substantia nigra pars reticularis, pokračuje do thalamu a vrací se zpět do motorické kůry. Jeho funkcí je zpracování povelů k provádění pohybů zejm. trupu a končetin. (Petrovický P et al. 2008)

### *Okulo-motorický okruh*

Okulo-motorický okruh vychází z vizuální a okolní asociační kůry, z premotorické kůry a ze zrakového okohybného pole, pokračuje do striata (corpus nuclei caudati) a přes substantia nigra pars reticularis do thalamu a zpět do frontálního okohybného pole. Jeho funkcí je provádění pohybů očních bulbů, hlavy a krku zejména v závislosti na zrakových podnětech. (Petrovický P et al. 2008)

### *Asociační okruh*

Asociační okruh začíná v asociačních oblastech parietální, temporální a prefrontální a premotorické frontální kůry, pokračuje do striata (caput nuclei caudati), dále přes vnitřní pallidum a substantia nigra pars reticularis do thalamu a zpět do prefrontální kůry. Jeho funkcí je iniciace a vyhodnocování efektivity chování a vliv na prostorovou paměť. Asociační okruhy vycházející z prefrontální kůry se mohou považovat za samostatné okruhy (dorzolaterální, orbitální a mediální frontální). (Petrovický P et al. 2008)

### *Limbický okruh*

Limbický okruh vychází z limbické kůry, přilehlých částí temporální kůry a orbito-frontální kůry. Pokračuje do striatum ventrale a ventrálních částí caput nuclei caudati a dále přes ventrální pallidum, vnitřní pallidum a substantia nigra pars reticularis do thalamu a dále zpět do frontální kůry (orbito-frontální a medio-frontální). Jeho funkcí je podíl na emočních stavech, které jsou vyjádřeny motorickými a viscerálními projevy. (Petrovický P et al. 2008)



### Vedlejší okruhy bazálních ganglií

Vedlejší okruhy bazálních ganglií jsou napojeny na vstupní a výstupní struktury bazálních ganglií, jejichž aktivitu modifikují. Vstupní struktury bazálních ganglií zahrnují striatum (nucleus caudatus, putamen) a striatum ventrale. (Petrovický P et al. 2008). Výstupními strukturami bazálních ganglií jsou vnitřní pallidum, substantia nigra pars reticularis a pallidum ventrale. (Kim HF et Hikosaka O 2015, Petrovický P et al. 2008, Soghomonian JJ et al. 2016)

### **Zapojení a funkce striata**

Striatum je složeno predominantně z GABAergních středně velkých spiny neuronů, které přes paralelní přímou (exprese D1 receptorů) a nepřímou (exprese D2 receptorů) motorickou dráhu ovlivňují výstupní jádra bazálních ganglií (Shepherd GM et Grillner S 2018, Soghomonian JJ et al. 2016). Lze říci, že striatum jako celek má bohatou dopaminergní aferentaci (Petrovický P et al. 2008, Shepherd GM et Grillner S 2018).

### Přímá dráha

Přímá dráha je vedena ze striata přímo do vnitřního pallida nebo substantia nigra pars reticulata (Shepherd GM et Grillner S 2018, Soghomonian JJ et al. 2016). Předpokládá se, že přímá dráha ve striatu facilituje pohybové vzorce orientované na odměnu. Tato dráha se tak podílí na odměně orientované motorické aktivitě. Když je očekávána odměna, předpokládá se, že přímá dráha je více aktivní. (Kim HF et Hikosaka O 2015).

### Nepřímá dráha

Nepřímá dráha je vedena ze striata přes zevní pallidum do subthalamického jádra a následně do vnitřního pallida nebo substantia nigra pars reticulata (Shepherd GM et Grillner S 2018, Soghomonian JJ et al. 2016). Předpokládá se, že nepřímá dráha inhibuje pohybové vzorce, které nejsou orientované na odměnu. Tato dráha se podílí na odměně orientované

motorické aktivitě. Když je očekávána odměna, předpokládá se, že nepřímá dráha méně aktivní. (Kim HF et Hikosaka O 2015).

### Hyperdirektní dráha

Dále existuje tzv. hyperdirektní dráha, která je excitační, obchází striatum a vyznačuje se mohutnou konektivitou z frontální kůry (včetně motorické, premotorické a prefrontální oblasti) do subthalamického jádra. Předpokládá se, že hyperdirektní dráha resetuje dosavadní aktivitu bazálních ganglií, aby mohla přímá dráha prezentovat novou aktivitu. Ta je následně nepřímou dráhou selektována a tím je uskutečněna ta správná aktivita. (Shepherd GM et Grillner S 2018, Soghomonian JJ et al. 2016)

Schématické znázornění přímé, nepřímé a hyperdirektní dráhy ukazuje Obr. 1.

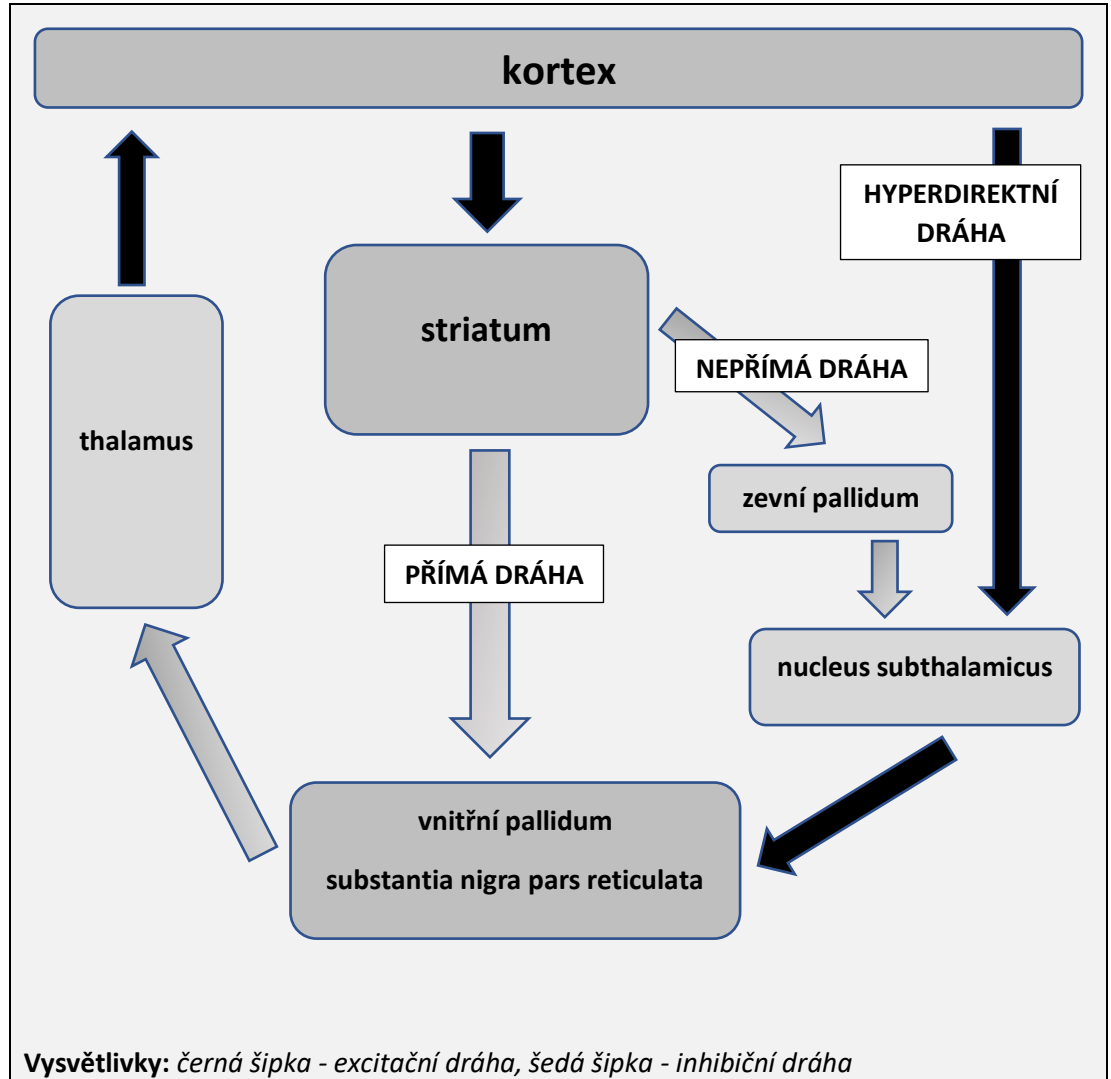
### Funkce striata

Nucleus caudatus se účastní okulomotorického, dorzolaterálního a ventrálního/orbitálního okruhu. Putamen má zásadní úlohu v motorických okruzích. Z funkčního hlediska můžeme striatum rozdělit na dorzální a ventrální (Petrovický P et al. 2008, Shepherd GM et Grillner S 2018).

#### *Dorzální striatum*

Dorzální striatum zahrnuje „vlastní striatum“, tedy nucleus caudatus a putamen. Má aferenty ze substantia nigra pars compacta a zahrnuje dorzolaterální část, která má spoje se senzorickou a motorickou kůrou a dorzomediální část, která má spoje s frontální a parietální asociační kůrou. Aferentace ze substantia nigra pars compacta poskytuje informace o motivaci, odměně a podnětech mající zásadní význam. Předpokládá se, že dorzální striatum moduluje pracovní paměť spolu s dorzální prefrontální kůrou. Podílí se na aktivitě spojenou s rizikovým výběrem. Ví se také, že po odměně zvyšuje svoji aktivitu až s latencí. Tzv. dorzolaterální striatum se preferenčně účastní automatických pohybových stereotypů. (Petrovický P et al. 2008, Shepherd GM et Grillner S 2018)

Obr. 1 Znázornění přímé, nepřímé a hyperdirektní dráhy bazálních ganglií



#### Ventrální striatum

Ventrální striatum zahrnující nucleus accumbens a tuberculum olfactorium má aferenty z dopaminergní area ventralis tegmenti a spoje převážně s limbickou kůrou (mj. amygdala, hipokampus) a s přední cingulární kůrou. Pravděpodobně hraje roli v konsolidaci učení. Bezprostředně po odměně má zvýšenou aktivitu. Tzv. ventromediální striatum se preferenčně účastní učení cílevědomých pohybových vzorců. (Petrovický P et al. 2008, Shepherd GM et Grillner S 2018)

#### Funkce nucleus subthalamicus

Předpokládá se, že hlavní funkcí nucleus subthalamicus je přepínání behaviorálních vzorců a to tak, že inhibuje rychlé a automatické pohyby.

Pomalé a volní pohyby tak mohou být iniciovány. (Kim HF et Hikosaka O 2015). Nucleus subthalamicus se účastní také řady asociačních a limbických funkcí. Pravděpodobně se účastní procesu motivace k aktivitě. (Soghomonian JJ et al. 2016)

### **Funkce nucleus accumbens**

Nucleus accumbens se podílí na vzorci chování, které je motivované odměnou. Jedná se o klíčovou strukturu, která integruje motivaci k aktivitě. (Soghomonian JJ et al. 2016)

### **Funkce amygdaly**

Amygdala se účastní chování, které je podmíněno úzkostí a strachem. Amygdalu můžeme podle cílových eferentních struktur rozdělit na centrální a bazolaterální část. Centrální amygdala má eferenci do mozkového kmene, hypothalamu a area ventralis tegmenti. Její funkcí je integrace autonomních a endokrinních procesů s vnějšími stimuly. Bazolaterální amygdala, která vede s poje do prefrontální kůry a nucleus accumbens, koordinuje komplexní behaviorální vzorce. Celkovou intenzitu odpovědi aktivovaného chování pak pravděpodobně reguluje prefrontální kůra. (Soghomonian JJ et al. 2016)

## **1.3 Senzorické a senzitivní zapojení bazálních ganglií**

Bazální ganglia jsou zapojena do funkčních okruhů, jejichž součástí jsou mozkové struktury, které zpracovávají senzorické a senzitivní podněty. Všechny periferní informace jsou vzájemně koordinovány. Zpracovací okruhy bazálních ganglií tak dostávají komplexní informace z periferie, které jsou důležité pro motorické, afektivní a kognitivní funkce. (Petrovický P et al. 2008, Soghomonian JJ et al. 2016)

Jeden z hlavních okruhů bazálních ganglií je senzori-motorický okruh, jehož část začíná v senzitivní mozkové kůře. Senzitivní motorická kůra zpracovává senzitivní informace z celého těla, které jsou vedeny lemniskálním systémem drah (tractus spino-bulbo-thalamo-corticalis a tractus trigemino-thalamo-corticalis). Dostává tak informace o taktilním cití, tahu, tlaku, diskriminaci,

vibracích a propriocepci z kloubů, šlach a svalů. Prostřednictvím viscerosenzitivních drah (ze sympatického systému) přijímá informace i z vnitřních orgánů. (Petrovický P et al. 2008)

Další variantou hlavního okruhu bazálních ganglií je okulo-motorický okruh, jehož část vychází ze zrakové mozkové kůry a z frontálního okohybného pole. Účastní se koordinace zrakových a motorických funkcí hlavy, bulbů a krku. (Petrovický P et al. 2008)

Zraková a senzori-motorická interakce je nezbytná pro kontrolu pohybových vzorců a motorické učení (Kim J et al. 2017). Učení automatických motorických dovedností, pro které je charakteristické pomalé učení a dlouhodobé uložení motorických vzorců, je kontrolováno okruhem kaudální části bazálních ganglií spolu se senzori-motorickou kůrou (Kim HF et al. 2015).

Vedlejší okruhy bazálních ganglií jsou také napojeny na struktury, které se účastní zpracovávání a přenosu zrakových informací. Takovou strukturou je například colliculus superior, který integruje zrakové, sluchové a somato-senzorické podněty). (Mysliveček J et al. 2009)

Všechny funkční okruhy bazálních ganglií procházejí přes thalamus, který je hlavním přepojovacím centrem mozku. Zde dochází k toku informací, které přicházejí periferie. Přepojují se zde senzitivní, zrakové, sluchové a chuťové dráhy. (Mysliveček J. et al. 2009, Petrovický P et al. 2008)

Do thalamu také vede tractus spino-thalamicus, resp. trigemino-thalamicus a spino-reticulo-thalamicus, který přivádí informace o bolesti a teplotě (Petrovický P et al. 2008).

### **Zapojení putamen při bolesti**

Putamen je často aktivováno při bolesti. Je to dáno tím, že jeho aktivita je asociována s procesy, které se účastní na bolesti vázaných motorických odpovědí. Zdá se však také, že putamen přispívá k senzorickým aspektům bolesti. A to tím, že ovlivňuje aktivitu těch mozkových oblastí, které se podílí

na zpracovávání různých složek bolestivých zážitků (zejm. tedy oblasti zapojené do senzori-motorických funkcí, pozornosti, afektivních funkcí, paměti). (Starr CJ. et al. 2011)

### **Čichová dráha v okruzích bazálních ganglií**

Čichová dráha přivádí informace do čichové kůry, jejíž součástí jsou amygdala a limbický systém. Ten je součástí další varianty hlavního funkčního okruhu bazálních ganglií - limbického okruhu. (Soghomonian JJ et al. 2016). Podrobněji o čichové dráze je popsáno níže.

### **Role dopaminu při zpracovávání sensorických informací**

Dopamin má významnou roli v procesech, které jsou asociovány s odměnou. Ukazuje se také, že dopaminové neurony mají důležitou roli v odměnou motivovaném učení. (Soghomonian JJ et al. 2016). Ve všech těchto procesech mají důležitou roli sensorické a senzitivní podněty a jejich správné zpracovávání. Dopaminergní neurony jsou přítomny také v retině (A17) a v bulbus olfactorius (A16), kde se spolupodílejí na převodu čichového a zrakového podnětu. (Archibald NK. et al. 2009, Petrovický P et al. 2008, Shepherd GM et Grillner S. 2018)

### **Retina a role dopaminu**

Retinální signalizace obecně probíhá ve dvou směrech - vertikálně a horizontálně. Vertikální přenos začíná na fotoreceptorech (tyčinky, čípky), pokračuje přes bipolární buňky ke gangliovým buňkám, které svými axony vedou informaci ve vrstvě retinálních nervových vláken a následně v myelinizovaném optickém nervu. Synapse fotoreceptorů s bipolárními buňkami se nachází v zevní plexiformní vrstvě, zatímco synapse bipolárních buněk s gangliovými buňkami ve vnitřní plexiformní vrstvě retiny. Hlavní neurotransmitter ve vertikální neurotransmisi je glutamát. Horizontální přenos se uskutečňuje jak v zevní, tak ve vnitřní plexiformní vrstvě a je zásadní pro zpracovávání časových a prostorových vlastností skotopického a fotopického vidění. V zevní plexiformní vrstvě zprostředkovávají horizontální přenos horizontální buňky, kdežto ve vnitřní plexiformní vrstvě amakrinní buňky.

Hlavní neurotransmitter v horizontální neurotransmisi je GABA a glycin. Významný podíl má však také elektrická synapse gap junction. Hlavním zdrojem dopaminu v retině jsou amakrinní buňky A18. (Archibald NK. et al. 2009, Petrovický P et al. 2008, Shepherd GM et Grillner S. 2018)

Dopaminergní A18 amakrinní buňky mají v retině relativně nízkou hustotu. Jejich rozsáhlá dendritická arborizace a dlouhé tenké axony však zajišťují bohatou komunikaci se sousedními dopaminergními A18 neurony, dále jinými typy amakrinních buněk (např. A11, A17) a bipolárními buňkami. Hlavními aferenty A18 amakrinních buněk jsou ty bipolární buňky, které zpracovávají vstupy z tyčinek. Mohou jimi však být i bipolární buňky, které přenášejí informaci z čípků. A11 amakrinní buňky mají vzájemné spojení s jinými A11 neurony přes gap junction. Tím je vytvořeno funkční syncytium přes celou retinu. Dopamin v retině tímto způsobem spolu s parakrinním přenosem ovlivňuje všechny typy retinálních neuronů (přes chemické i elektrické synapse). (Archibald NK. et al. 2009, Petrovický P et al. 2008, Shepherd GM et Grillner S. 2018)

V retině jsou fotoreceptory (tyčinky, čípky) inhibovány aktivací D2 receptorů, zatímco bipolární, gangliové, horizontální a amakrinní buňky jsou excitovány D1 receptory. Dopaminergní neurony sítnice samy moduluji svoji aktivitu prostřednictvím D2 autoreceptorů. Množství dopaminu na synapsích sítnice vykazuje významné kolísání v závislosti na diurnálním rytmu. Vysoké koncentrace dopaminu jsou přítomné přes den, zatímco v noci jeho koncentrace klesá. Jeho koncentrace je tak opačná ke koncentraci melatoninu v sítnici. (Archibald NK. et al. 2009, Petrovický P et al. 2008, Soghomonian JJ et al. 2016)

Dopaminergní amakrinní buňky v retině, které se účastní mechanismu adaptace na světlo, mají také spoje s tzv. vnitřně fotosenzitivními retinálními gangliovými buňkami. Ty obsahují fotopigment melanopsin, který je aktivován přímo světlem bez zapojení fotoreceptorů, a který se nachází v parafoveální oblasti a v části nazální retiny, a projikuje primárně do nucleus suprachiasmaticus hypothalamu (cirkadiální pacemaker), dále do dalších

jader spojených s nucleus suprachiasmaticus (včetně nucleus ventrolateralis preopticus, ventrální subparaventrikulární zóny, části laterálního genikulárního jádra), do olivárního nucleus pretectalis zprostředkovávající pupilární reflex, ale i do colliculus superior zapojeného do zrakové podmíněné orientace a také do pulvinar thalamii zapojeného v zrakového pozornostního systému v zadní parietální oblasti. (Benarroch EE 2011)

#### *Bulbus olfactorius a role dopaminu*

V bulbus olfactorius je převod čichových impulsů modulován dopaminergními juxtaglomerulárními buňkami (interneurony, vliv na presynaptické D2 receptory axonů neuroepitelových buněk). Čichová dráha začíná od neuroepitelové bipolární buňky v regio olfactoria ve sliznici dutiny nosní, pokračuje cestou fila olfactoria do mitrální (event. chomáčkové) buňky v bulbus olfactorius a pokračuje jako tractus olfactorius do striae olfactoriae a končí převážně v piriformní kůře (paleocortex, oblast na spojení kaudolaterální části frontální kůry a dorzomediální části temporální kůry, včetně nucleus olfactorius anterior a tuberculum olfactorium). Část čichové dráhy končí v prepiriformní kůře (mesocortex), entorhinální kůře, v amygdale a septum verum. Odtud jsou další spoje do orbitofrontální kůry jednak přímo a jednak přes thalamus. Část spojů z amygdaly vede do hipokampální formace a hypothalamu. Dochází tak nejen k vědomému vnímání čichového podnětu, ale i k emocionální a paměťové komponentě čichového vjemu. (Benarroch EE 2010, Kim J et al. 2017, Mysliveček J. et al. 2009, Petrovický P et al. 2008)

#### **Chuťová dráha a její spoje do amygdaly**

Chuťová dráha začíná pseudounipolární T-buňkou ve 3 gangliích hlavových nervů - v ganglion geniculi nervi facialis (n.VII) s dendrity v předních 2/3 jazyka, v ganglion superius et inferius nervi glossopharyngei (n.IX) s dendrity v zadní 1/3 jazyka a v isthmus faucium a v ganglion superius et inferius nervi vagi (n.X). s dendrity v oblasti epiglottis. Axony všech tří nervů vstupují do mozku kmene, probíhají v tractus solitarius a končí v horní části nucleus solitarius jako tzv. nucleus gustatorius. Jeho axony jdou cestou lemniscus



medialis do nucleus ventralis posteromedialis v thalamu. Axony dále pokračují v tractus thalamo-corticalis a končí v parietálním operculum inzuly (dolní část gyrus postcentralis, area 43). Část axonů z nucleus gustatorius nevede přes thalamus, ale projikuje do nucleus parabrachialis a odtud do mozkové kůry nebo amygdaly. Tato dráha se pravděpodobně účastní imunitní složky chemorecepce. (Petrovický P et al. 2008)

Sekundární centrum chuti je v orbitofrontální kůře, kde se integrují vstupy ze zrakového centra, hypothalamu a amygdaly (Vodička J et al. 2012).

Smyslovým orgánem chuti jsou chuťové pohárky nacházející se ve sliznici horního povrchu jazyka, patra, hltanu, epiglottis, valem a horní třetiny jícnu. Chuťové pohárky jsou modifikované epitelové buňky, kterými jsou jednak receptorové buňky, jednak bazální a podpůrné buňky. Receptorové buňky zajišťují percepci chuťových kvalit. Chuťové pohárky se na jazyku seskupují do tzv. papil. Rozlišujeme 4 základní chuťové kvality - slaná, sladká, kyselá, hořká a umami (masová chuť). Klasická chuťová mapa jazyka není přesná. Znázorňuje pouze maximální výskyt jednotlivých chuťových receptorů. Jejich hustota se totiž regionálně liší. Ve skutečnosti se však v předních dvou třetinách jazyka nachází receptory pro všechny kvality. (Vodička J et al. 2012)

### **Sluchová dráha a její zapojení na motorický a autonomní systém**

Sluchová dráha začíná bipolární buňkou v ganglion cochleare uloženém v canalis spiralis modioli. Její dendrity obklopují vlastní smyslový receptor - vnitřní vláskové buňky v Cortiho orgánu v blanitém labyrintu vnitřního ucha. Axony probíhají v nervus vestibulocochlearis (n.VIII) pars cochlearis do nucleus cochlearis ventralis et dorsalis, které dále pokračují cestou corpus trapezoideum a lemniscus lateralis do colliculus inferior v mezencefalón. Před vstupem do colliculus inferior jsou vmezeřeny relé jádra sluchové dráhy (nucleus corporis trapezoidei, nucleus olivaris superior a nucleus lemnisci ventralis et dorsalis). Z colliculus inferior vede sluchová dráha jednak cestou brachium colliculi inferioris do corpus geniculatum mediale v mezimozku, jednak odbočkami do druhostranného corpus geniculatum mediale,

do retikulární formace (pro motoriku) a do substantia grisea centralis (vegetativní složka). Axony z corpus geniculatum mediale probíhají dále v tractus geniculo-corticalis (radiatio acustica) do temporálního laloku do sluchové korové oblasti (area 41, 42, 22). (Mysliveček J et al. 2009, Petrovický P et al. 2008)

### **Vestibulární dráha a její zapojení na motorický systém**

Vestibulární dráha začíná bipolární buňkou v ganglion vestibulare. Její dendrity obklopují smyslový receptor - vláskové buňky blanitého labyrintu v macula utriculi, macula sacculi a cristae ampulares polokruhovitých kanálků. Jeho axonu vedou cestou nervus vestibulocochlearis pars vestibularis do vestibulárních jader mozkového kmene (nucleus vestibularis medialis - Schwalbeovo, lateralis - Deitersovo, superior - Bechtěrevovo, caudalis - Rollerovo). Vlastní vestibulární dráha vede z nucleus vestibularis medialis et superior do ventrálních jader thalamu, které dále pokračují přes capsula interna do temporálního a parietálního laloku mozkové kůry (area 38, 2). Odbočky z vestibulárních jader vedou cestou tractus vestibulo-spinalis, vestibulo-cerebellares, vestibulo-nuclearis a vestibulo-reticularis. Vestibulární dráha zprostředkovává uvědomění si polohy hlavy a pohybů hlavou, umožňuje konjugované pohyby očí a podílí se na udržování rovnováhy. (Mysliveček J et al. 2009, Petrovický P et al. 2008)

## **2. Bazální ganglia: patofyziologie**

Dysfunkce bazálních ganglií se projeví motorickými, afektivními, kognitivními poruchami a poruchami chování. Ty jsou způsobeny dysbalancí na úrovni zpracovacích okruhů bazálních ganglií. (Ambler Z et al. 2004, Petrovický P et al. 2008)

### **2.1 Motorické poruchy**

Motorické poruchy se objeví zejména při dysfunkci přímé a nepřímé striatální dráhy. Předpokládá se, že přímá striatální dráha zodpovídá za výběr volných pohybových vzorců, zatímco nepřímá striatální dráha za potlačení mimovolní pohybové aktivity. (Ambler Z et al. 2004, Petrovický P et al. 2008)

### **Extrapyramidové syndromy**

Extrapyramidové příznaky můžeme rozčlenit do dvou hlavních extrapyramidových syndromů - hypokinetického (parkinsonského) a hyperkinetického (dyskinetického) syndromu (Ambler Z et al. 2004, Petrovický P et al. 2008).

Je třeba zmínit, že řada neurodegenerativních onemocnění bazálních ganglií má současně příznaky hypokinetického i hyperkinetického syndromu, např. třesu (Ambler Z et al. 2004, Petrovický P et al. 2008).

#### *Hypokinetický (parkinsonský) syndrom*

K hypokinetickému syndromu patří akineze, hypokineze, bradykineze a rigidita.

#### *Bradykineze, hypokineze*

Při hypofunkci přímé striatální dráhy tak dochází k patologické inhibici thalamo-kortikálních spojů a k inhibici volní hybnosti. Objevuje se pohybové zpomalení - bradykineze a zmenšení rozsahu pohybů - hypokineze. (Ambler Z et al. 2004, Petrovický P et al. 2008)

### *Akineze, rigidita*

Při hyperfunkci nepřímé striatální dráhy dochází k patologické inhibici thalamo-kortikálních spojů a k neschopnosti započít pohyb - akinezi a zároveň působením na nucleus pedunculo-pontinus k facilitaci interneuronů zprostředkujících tonické napínací reflexy k zvýšenému svalovému napětí v celém rozsahu aktivně a pasivně prováděného pohybu - rigiditě. (Ambler Z et al. 2004, Petrovický P et al. 2008)

Nejčastějším neurodegenerativním onemocněním bazálních ganglií, které má příznaky hypokinetického syndromu, je Parkinsonova nemoc.

K dalším, méně častým neurodegenerativním onemocněním patří multisystémová atrofie, nemoc s difúzními Lewyho tělísky (demence s Lewyho tělísky), progresivní supranukleární paralýza (Steeleova-Richardsonova-Olszewskiho nemoc), kortikobazální degenerace, Wilsonova nemoc, Westphalova forma Huntingtonovy nemoci, neurodegenerativní syndromy s akumulací železa v mozku (neurodegeneration with brain iron accumulation, NBIA) a Guamský parkinsonský komplex (ALS-parkinsonismus-demence komplex). Příznaky hypokinetického syndromu může mít také vzácně Alzheimerova nemoc. (Ambler Z et al. 2004, Petrovický P et al. 2008)

### *Hyperkinetický (dyskinetický) syndrom*

K hyperkinetickému (dyskinetickému) syndromu patří chorea a balismus, dystonie, dále také tremor, myoklonus a tiky (Ambler Z et al. 2004, Petrovický P et al. 2008).

### *Dystonie*

Při hyperfunkci přímé striatální dráhy dochází k patologické aktivaci thalamo-kortikálních spojů a k nadměrnému rozsahu zapojených pohybových vzorců. Objevuje se protrahovaná pohybová aktivita s kroucením nebo opakovanými pohyby anebo abnormálním pohybovém postavení - dystonie. (Ambler Z et al. 2004, Petrovický P et al. 2008)

### *Chorea, balismus*

Při hypofunkci nepřímé striatální dráhy dochází k patologické aktivaci thalamo-kortikálních spojů a k nadměrným pohybovým projevům. Objevují se nepravidelné, náhodně se vyskytující pohyby - chorea, nebo až prudké, házivé pohyby - balismus. (Ambler Z et al. 2004, Petrovický P et al. 2008)

### *Tremor*

Tremor je rytmický oscilační pohyb části těla způsobený střídavým zapojením svalových agonistů a antagonistů. Klidový tremor (parkinsonského typu) je důsledkem patologické aktivity oscilátoru. Jeho poloha není přesně známa, předpokládá se ale v oblasti bazálních ganglií a také v tzv. Mollaretově trojúhelníku (dento-rubro-olivární systém). (Ambler Z et al. 2004, Petrovický P et al. 2008)

### *Myoklonus*

Myoklonus je charakterizován synchronními záškuby svalových agonistů a antagonistů náhlého charakteru o nepravidelné frekvenci a amplitudě. Generátorem myoklonu je zvýšená neuronální dráždivost na úrovni kortikální, subkortikální nebo spinální. (Ambler Z et al. 2004, Petrovický P et al. 2008)

### *Tiky*

Tiky jsou klonické i tonické stereotypně se opakující pohyby nebo vokalizace, kterým předchází nutkání a následuje uvolnění vnitřního napětí. Tiky vznikají pravděpodobně na podkladě poruch na úrovni putamen a frontostriatálních okruhů. (Ambler Z et al. 2004, Petrovický P et al. 2008)

Z dystonických projevů (idiopatické etiologie) jsou nejčastější fokální dystonie typu blefarospasmu, cervikální dystonie a grafospasmu. Choreatické hyperkineze se vyskytují např. u Huntingtonovy nemoci. (Ambler Z et al. 2004, Petrovický P et al. 2008).

## **2.2 Poruchy afektivních a kognitivních funkcí**

Poruchy afektivních a kognitivních funkcí se projeví zejména při dysfunkci asociačních okruhů bazálních ganglií (Ambler Z et al. 2004, Petrovický P et al. 2008).

### **Dorzolaterální prefrontální syndrom**

Dysfunkce dorzolaterálního prefrontálního okruhu se projeví syndromem, který je charakterizován postižením exekutivních kognitivních funkcí (plánování, organizace, reakce na nové situace a pracovní paměť) (Ambler Z et al. 2004, Petrovický P et al. 2008).

### *Orbitofrontální syndrom*

Dysfunkce orbitálního okruhu se projeví desinhibovaným chováním a emoční labilitou. Dochází ke změnám osobnosti, asociálním projevům, podrážděnosti, apatii, emoční inkontinenci (spastický pláč a smích). (Ambler Z et al. 2004, Petrovický P et al. 2008)

### *Mediofrontální neboli přední cingulátový syndrom*

Dysfunkce mediálního frontálního okruhu se projeví poruchou chování, pro kterou je typická výrazná apatie s projevy až akinetického mutismu, kdy pacient nekomunikuje, nepřijímá potravu a nejeví známky jakékoliv volní hybné aktivity (Ambler Z et al. 2004, Petrovický P et al. 2008).

### **3. Parkinsonova nemoc**

#### **3.1 Parkinsonova nemoc - základní informace**

Parkinsonova nemoc (PN) je chronické progresivní neurodegenerativní onemocnění, které se vyskytuje u více než 1% osob starších 60 let. Patří k 2. nejčastějšímu neurodegenerativnímu onemocnění v populaci. Projevuje se motorickými a nemotorickými příznaky. K typickým a charakteristickým příznakům nemoci patří motorické příznaky - bradykineze, svalová rigidita, klidový třes a posturální instabilita. (Menšíková K et al. 2013)

K určení klinické diagnózy PN slouží tzv. United Kingdom Parkinson's disease Society Brain Bank Criteria (UK-PDSBB), která byla sestavena v 90. letech 20. století na podkladě post mortem a retrospektivních klinicko-patologických korelací. Ačkoliv tato kritéria nemusí zcela reflektovat nové poznatky o neurodegenerativních onemocněních a jejich patologických i fenotypových projevech, slouží tato kritéria nadále klinické i vědecké praxi. Podle UK-PDBB kritérií musejí být splněna kritéria pro diagnózu parkinsonského syndromu (bradykineze a nejméně jeden z následujících příznaků - rigidita, klidový tremor, posturální instabilita), vylučující kritéria pro PN a podpůrná prospektivní pozitivní kritéria PN. (Menšíková K et al. 2013)

#### **Prevalence a incidence Parkinsonovy nemoci**

Prevalence PN je cca 120-180 případů na 100 000 obyvatel, přičemž prevalence u osob starších 60 let je 1000 případů na 100 000 osob (Bednařík J et al. 2010, Illarioškin SN 2015, Menšíková K et al. 2013).

Incidence v této věkové kategorii dosahuje 1%, ale ve skupině osob starších 80 let jsou to již 4% (Bednařík J et al. 2010, Illarioškin SN 2015, Menšíková K et al. 2013).

#### **Patogeneze Parkinsonovy nemoci**

Hlavním neuropatologickým nálezem u PN je depigmentace jader substantia nigra a locus coeruleus, úbytek neuronů, glióza a přítomnost

cytoplazmatických inkluzí, tzv. Lewyho tělísek v neuronech a axonálních inkluzí, tzv. Lewyho neuritů. (Růžička E et al. 2010). Základní komponentou Lewyho tělísek a Lewyho neuritů je patologický  $\alpha$ -synuklein. Fyziologický  $\alpha$ -synuklein je presynaptická bílkovina nacházející se v buňce ve formě tetrameru. Pravděpodobně se účastní vezikulárního transportu a regulace dopaminergního přenosu. Exprimuje se v různých částech centrálního, ale i periferního nervového systému. Za patologických stavů se mění konformace  $\alpha$ -synukleinu na složitější  $\beta$ -strukturu a vznikají neurotoxické oligomery, které se dále fibrilizují za tvorby cytoplazmatických agregátů. (Illarioškin SN 2015)

### Braakova hypotéza

Dle prací H. Braaka a spolupracovníků jsou Lewyho tělíska přítomna postupně v šesti stádiích v predilekčních oblastech mozku. V počátečním 1. preklinickém stádiu se nacházejí v nucleus dorsalis nervi vagi, event. v přechodné retikulární zóně. Ve 2. preklinickém stádiu se rozšiřují do medulla oblongata a pontinního tegmenta, do kaudální části nucleus raphe, některých retikulárních jader, do bulbus olfactorius a nucleus olfactorius anterior. Ve 3. klinickém stádiu se nacházejí i v substantia nigra a locus coeruleus. Ve 4. stádiu zasahují difúzněji do mezencefala s postižením cholinergních jader, bazálního diencefalon a do temporálního mezokortexu. V 5. stádiu se rozšiřují do senzorických asociačních oblastí neokortexu a prefrontálního kortexu a v 6. stádiu se tyto změny ještě více zvyrazňují. (Bednařík J et al. 2010, Braak H et al. 2003, Ferrer I 2011)

### **Etiologie Parkinsonovy nemoci**

V etiologii PN se uplatňují jednak multifaktoriální příčiny (sporadické formy onemocnění) a jednak genetické příčiny (dědičné, monogenní formy onemocnění). Multifaktoriální příčiny nejsou zcela známy. Je však možné, že se i v těchto případech podílí na etiologii nám zatím neznámé genetické faktory. Patologie  $\alpha$ -synukleinu je u nich ovlivněna zvláštností genomu, systémového metabolismu a specifickým vzájemným působením exogenních



faktorů spolu s věkem. (Bednařík J et al. 2010, Illarioškin SN 2015, Menšíková K et al. 2013)

Řada neurotoxinů, zejm. pesticidů (např. rotenon, paraquat, maneb) mohou iniciovat konformační změny  $\alpha$ -synukleinu a přispívat ke vzniku Lewyho tělísek v neuronech. Pesticidy mohou však také narušovat dýchací řetězec v mitochondriích, vyvolávat oxidační stres a apoptotické reakce a narušovat aktivitu ubikvitin-proteazomového systému. Existují také neurotoxiny (6-hydroxydopamin, MPTP - N-metyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin), které specificky způsobují zánik dopaminergních neuronů v důsledku monoaminoxidázy-B (MAO-B) zprostředkované tvorby toxických metabolitů neurotoxinu. (Bednařík J et al. 2010, Illarioškin SN 2015, Menšíková K et al. 2013)

Jiné látky (např. mangan, železo, metanol) se v určitých koncentracích a délce expirace mohou také podílet na vzniku patologického  $\alpha$ -synukleinu a oxidačních a degradačních procesech. Naproti tomu existují látky (např. nikotin, hydrochinon), které mohou přispívat ke stabilizaci oligomerní formy  $\alpha$ -synukleinu a tím inhibovat jeho fibrilizaci. (Bednařík J et al. 2010, Illarioškin SN 2015, Menšíková K et al. 2013)

Proces dynamiky patologického  $\alpha$ -synukleinu může jistým způsobem napodobovat mechanismy prionového onemocnění. Tato tzv. prionová hypotéza je umocněna amyloidním charakterem agregátů  $\alpha$ -synukleinu v cytoplasmě neuronu a také tím, že transsynaptickému přenosu patologického  $\alpha$ -synukleinu mezi neurony napomáhá Braakova teorie šíření neuropatologie v mozku. Navíc,  $\alpha$ -synuklein mohou různé typy buněk centrálního nervového systému vylučovat a zachycovat pomocí samostatných molekulárních mechanismů. Kromě toho,  $\alpha$ -synuklein se objevuje také v mozkomíšním moku. (Bednařík J et al. 2010, Illarioškin SN 2015, Menšíková K et al. 2013)

### Genetické příčiny Parkinsonovy nemoci

Genetické příčiny PN se uplatňují asi v 5-10% případů. Pozitivní rodinná anamnéza je tak významným rizikovým faktorem PN. Riziko vzniku nemoci u příbuzných 1. stupně se udává v rozmezí 4-10% a výrazně převyšuje riziko v populaci. Rodinný výskyt je typický pro early-onset typ PN. Familiární PN má monogenní typ dědičnosti, u které se uplatňují mendelovská pravidla s autozomálně dominantní (AD) a autozomálně recesivní (AR) dědičností. (Fiala O et Růžička E 2009, Illarioškin SN 2015). Existuje nejméně 20 genetických lokusů, které jsou zodpovědné za dědičné formy PN. Tato genetická heterogenita je podkladem variability fenotypového projevu familiární PN. (Fiala O et Růžička E 2009, Menšíková K et al. 2013)

Common variant fenotyp je většinou spojen s AD přenosem a četnost monogenní mutace se udává v 1-3%. Naproti tomu u early-onset variant fenotypu je převážně AR typ přenosu a mutace jsou přítomny až ve 20%. Mezi nejčastější monogenní formy PN patří PARK1 (gen SNCA, chromosom 4q21, AD dědičnost), PARK2 (PARK2-parkin, 6q25-q27, AR), PARK6 (PINK1, 1p35-p36, AR), PARK7 (DJ-1, 1p36, AR), PARK8 (LRRK2-dardarin, 12q12, AD) a PARK17 (VPS35, 16q12, AD). (Fiala O et Růžička E 2009, Menšíková K et al. 2013)

Na vzniku PN se však mohou podílet i polymorfismy a mutace v řadě dalších kandidátních genů. Mutace v genu glukocerebrosidázy (GBA), který kóduje lyzozomální enzym, vede u heterozygotního nosičství až k pětinasobnému zvýšenému riziku PN. Zvýšené riziko nemoci představuje také přítomnost haplotypu H1 v genu MAPT (mikrotubule-associated protein tau), který kóduje protein tau, jež vytváří intracelulární neurofibrilární klubka u tauopatií. Agregáty proteinu tau byly totiž nalezeny i u common variant a familiární formy PN. (Fiala O et Růžička E 2009, Illarioškin SN 2015)

### **Patofyziologie Parkinsonovy nemoci**

Z patofyziologického hlediska je základním mechanismem vzniku PN ztráta dopaminergních neuronů substantia nigra pars compacta v mezencefalu

s následnou dopaminergní hypofunkcí ve striatu bazálních ganglií, která se projeví bradykinezí, hypokinezí, rigiditou a klidový třesem. Dysfunkce dalších neurotransmiterových systémů (např. noradrenalinu v locus coeruleus, serotoninu v nuclei rapheales, GABA ve striatu a substantia nigra pars reticularis, acetylcholinu v nucleus pedunculo-pontinus a nucleus basalis Meynerti) se účastní vzniku dalších motorických a nemotorických příznaků PN. (Menšíková K et al. 2013)

### **Věkově podmíněné varianty Parkinsonovy nemoci**

Nejlépe prokázaným nezávislým rizikovým faktorem PN je věk. V důsledku pokročilého věku dochází k významnému poklesu plasticity centrálního nervového systému a objevuje se snížená schopnost neuronů aktivovat stresovou odpověď, vyskytuje se chronický oxidační stres, nízká hladina glutathionu a dalších složek antioxidační ochrany, dysfunkce ubikvitin-proteazomového systému, hromadí se mutace mitochondriální DNA. To jsou všechno mechanismy, které mohou za určitých okolností napomoci vzniku PN. (Bednařík J et al. 2010, Illarioškin SN 2015, Menšíková K et al. 2013)

Průměrný věk na počátku PN je kolem 60 let („common variant“). Asi 10% pacientů však onemocní již před 40. rokem věku („early-onset variant“) a dalších 10% až po 75. roku věku („late-onset variant“). U PN je jenom velmi lehká převaha postižení mužů než žen (1,2:1). (Bednařík J et al. 2010, Illarioškin SN 2015, Menšíková K et al. 2013)

#### *„Early-onset variant“ Parkinsonovy nemoci*

Tzv. early-onset variant PN se může dělit na tzv. juvenile onset se začátkem motorických příznaků nemoci ještě před 21. rokem věku a na tzv. young-onset se začátkem v rozmezí 21 až 40, resp. 50 let věku. „Early onset variant“ PN se odlišuje od „common variant“ zejména manifestací dystonie již v počátečních stádiích nemoci, časnějším nástupem léčbou navozených hybných komplikací a pomalejší progresí nemoci. (Menšíková K et al. 2013)

### „Common variant“ Parkinsonovy nemoci

„Common variant“ PN se podle převažující motorické složky může dělit na tři hlavní klinické formy - akineticko-rigidní typ (PIGD, postural instability gait disorder), tremor dominantní typ a smíšený typ. (Marras C et Chaudhuri KR 2016)

Akineticko-rigidní typ se odlišuje od tremor dominantního typu pozdějším věkem začátku nemoci, rychlejší progresí a větším rizikem kognitivních poruch a psychotické symptomatiky. (Růžička E et al. 2010)

### **Vývoj symptomů Parkinsonovy nemoci**

PN může začínat několik let před začátkem rozvoje typických motorických symptomů prodromálními projevy - poruchou čichu, zácpou, depresí, poruchami spánku, svalovými a kloubními bolestmi, bolestí zad, paresteziemi, ztrátou výkonnosti aj. (Růžička E et al. 2010)

Postupnou progredující ztrátou dopaminergních neuronů mezencefala se zvyrazňuje bradykineze a hypokineze. Tyto příznaky se manifestují zpočátku asymetricky a na akrech končetin. Postupně se objevují na axiální motorice a vedou k hypomimii a poruchám chůze se zpomalením tempa a zkrácením kroku. Přidružují se také obtíže s prováděním více sdružených pohybů najednou. Později se objevují akineze, hezitace (váhání na počátku pohybu) a freezingy (náhlé zamrznutí při pohybu, zejm. v úzkém prostoru). (Růžička E et al. 2010).

Hezitace a freezingy mohou být potlačeny senzorickými triky, které aktivují funkční okruhy bazálních ganglií (snad i přes hyperdirektní dráhu).

Někdy je možné pozorovat tzv. paradoxní kinezi, kdy se objeví stav náhle zlepšené hybnosti v důsledku výrazně prožité pozitivní emoce. Klidový tremor, který má pomalou frekvenci 4-6Hz, začíná také zpočátku asymetricky a na distálních částech končetin. Jeho amplituda se zvyšuje ve stresových situacích. Rigidita se objevuje zpočátku zejména v axiálním svalstvu, kde má za následek flexní držení šíje, trupu a později i končetin. Objevuje se také

ztráta synkinezí končetin, mikrografie (zmenšení písma) a poruchy řeči typu hypofonie (snížená hlasitost řeči), dysprosodie (poruchy melodičnosti řeči), hypokinetické dysartrie (tichá, setřelá, mumlavá řeč), až tachyfemie (akcelerace řeči s nesrozumitelným mumláním). Postupně progreduje posturální instabilita, objevují se pomalé a nejisté otáčky, dále tzv. pulze (náhlá tendence k pádu bez pocitu závratí) a festinace (kolísání rychlosti chůze). (Růžička E et al. 2010)

Pro PN je typické, že nárůst dopaminergní hypofunkce ve striatu koreluje s délkou nemoci a progresí motorických příznaků (Jellinger KA 2012). V průběhu nemoci (zpravidla po 5 letech od počátku příznaků) dochází v důsledku užívané dopaminergní medikace (zejm. levodopy) k rozvoji hybných komplikací PN. Těmi jsou jednak fluktuace (kolísání stavu hybnosti) a jednak dyskineze, které jsou zpočátku časově předvídatelné, později se však objevují zcela nepředvídatelně. (Bednařík J. et al. 2010, Růžička E et al. 2010)

Nejčasnější a nejčastější motorickou komplikací je wearing off, který se projevuje snížením délky účinku levodopy a tím zhoršením hybného stavu na konci účinku dávky. Příčinou je jednak snížené množství dopaminu v ubývajícím počtu dopaminergních neuronů a jednak dopaminergní receptorové změny v důsledku nefyziologické nárazové stimulace receptorů jednotlivými léčebnými dávkami levodopy. S progresí nemoci se objevují motorické fluktuace typu on-off, které jsou typické náhlými a nepředvídatelnými změnami stavu hybnosti v důsledku zejm. desenzibilizace a konformačních změn dopaminergních receptorů ve striatu. Rychlý přechod do stavu špatné hybnosti, ke kterému dojde již během několika sekund, se označuje jako sudden-off. Delayed-on nebo no-on fluktuace jsou způsobeny pomalejším vyprazdňováním žaludku nebo kompeticí levodopy s neurálními aromatickými aminokyselinami v přenašečovém systému střevní stěny nebo na hematoencefalické bariéře. Dochází k nim však také při stimulaci presynaptických D2 autoreceptorů na nigrostriálních neuronech v důsledku užívání nízkých dávek dopaminergní medikace. (Bednařík J. et al. 2010, Růžička E et al. 2010)

Polékové dyskineze jsou důsledkem dlouhodobé nefyziologické dopaminergní stimulace ubývajících a senzibilně změněných dopaminergních receptorů striata. K polékovým dyskinezím patří monofázické dyskineze, které se objevují v době maximální plazmatické hladiny levodopy, tedy v době nejlepšího motorického účinku (v tzv. on stavu). Jsou choreatického až choreo-dystonického typu. Bifázické dyskineze se objevují na začátku a na konci účinku dávky levodopy. Bývají choreo-dystonického až balistického typu a převážně na pletencových částech končetin. Tzv. off-dystonie je kroutivá a bolestivá dystonie v rámci off stavu (špatný stav hybnosti s žádným nebo malým účinkem dopaminergních léků), typicky jako ranní bolestivá dystonie nohy. (Bednařík J. et al. 2010, Růžička E et al. 2010)

### **Nemotorické symptomy Parkinsonovy nemoci**

PN se projevuje také celou řadou nemotorických symptomů. Jedná se jednak o různé neuropsychiatrické symptomy, nejčastěji deprese, psychotické poruchy, kognitivní poruchy, úzkost a apatie, dále se vyskytují poruchy spánku, autonomní poruchy (ortostatická hypotenze, mikční poruchy, zažívací potíže, pocení, sialorea, seborea, sexuální poruchy). Objevují se také různé senzorické symptomy (poruchy čichu, porucha barevné diskriminace a kontrastní senzitivity) a další nespecifické symptomy (únava, bolest, parestezie, dysestezie aj.). Některé z nich předchází rozvoji motorických symptomů i o řady let, jiné se objevují v průběhu nemoci a další se projevují až v pokročilých stádiích PN. (Jellinger KA 2012)

### **Nemotorické symptomy jako prognostické faktory Parkinsonovy nemoci**

Přítomnost některých nemotorických symptomů můžeme s vědomím jejich výskytu i u jiných onemocnění synukleinopátového typu (např. multisystémové atrofie) hodnotit jako jistý prognostický faktor tíže PN. Erro R et al. (2015) zjistili, že přítomnost močových symptomů byla spojena s těžším nemotorickým i motorickým postižením PN. Romenets SR et al. (2012) zjistili, že RBD jsou u PN spojeny s vyšším věkem, mužským pohlavím, ortostatickými symptomy, pády a depresivitou a také, že RBD se vyskytují častěji u pacientů

s akineticko-rigidním (PIGD) typem nemoci. Leclair-Visonneau L et al. (2017) prezentovali, že RBD u PN je spojena s vyšším věkem, častějšími kognitivními deficity, halucinacemi a autonomními poruchami.

Nemotorické symptomy PN tak představují nedílnou součást příznaků nemoci.

#### Autonomní poruchy Parkinsonovy nemoci

Autonomní poruchy jsou častými symptomy u PN, které nejednou působí hendikepující problémy. Předpokládaná prevalence je 30-40%. Významně se tak podílejí na kvalitě života pacientů s PN. Odhaduje se, že až 20-60% pacientů s PN má močové a sexuální poruchy, 10-15% poruchy termoregulace, 19-50% gastrointestinální poruchy, 10-20% zornicové poruchy a kardiovaskulární autonomní poruchy (včetně ortostatické hypotenze a hypertenze vleže) 20-40%. (Coon EA et al. 2018, Ferrer I 2011, Merola A et al. 2018, Stirpe P et al. 2016)

V patofyziologii se pravděpodobně uplatňují jak centrální (kmenové, kortikální) tak periferní (kardiální postgangliová sympatická vlákna, arteriální periferní baroreflexory a postgangliová sudomotorická vlákna) mechanismy. Je prokázáno, že Lewyho tělíska jsou u PN přítomna také v sympatických a parasympatických gangliích a v enterickém nervovém systému. Gradient  $\alpha$ -synukleinových depozit v enterickém nervovém systému klesá v rostrokaudálním směru s největší koncentrací v submandibulární slinné žláze a dolním jícnu, následně v žaludku, tenkém střevě, tlustém střevě a konečníku. Tento gradient odpovídá distribuci inervace nervus vagus, ale nekoreluje s neuronální ztrátou. Kromě toho, depozita  $\alpha$ -synukleinu byla nalezena také v submukózním (Meissnerově) plexu. Funkční studie s myokardiální scintigrafií prokázaly sníženou MIBG (metaiodobenzyguanidine, analog noradrenalinu v postgangliových presynaptických sympatických neuronech) koncentraci v myokardu u PN. Navíc, snížená MIBG koncentrace předchází neuronální degeneraci

v sympatických gangliích. (Coon EA et al. 2018, Ferrer I 2011, Merola A et al. 2018, Stirpe P et al. 2016)

Postižení enterálního nervového systému se často může projevit zácpou, která se objevuje již v premotorických stádiích nemoci (více než 10 let před motorickými symptomy). Je způsobena opožděnou pasáží tlustým střevem a dyssynergií pánevního dna s poruchami defekace. (Coon EA et al. 2018, Ferrer I 2011, Merola A et al. 2018, Stirpe P et al. 2016). Fasano et al. (2015) udávají četnost postižení až u 70% pacientů s PN. Zácpa je považována za nejvýznamnější rizikový faktor nemoci (Mertsalmi TH et al. 2017). Udává se, že u starších osob, kteří trpí zácpou, je až čtyřnásobně vyšší riziko PN oproti zdravým kontrolám. Jinými projevy mohou být nauzea (až 25% pacientů) či nadýmání (až 45% pacientů), ať už v důsledku opožděného žaludečního vyprazdňování (gastroparézy) či snížené střevní motility se sekundárním zmnožením bakteriální mikroflóry. Patogeneze gastroparézy je pravděpodobně multifaktoriální s podílem postižení centrálního a enterického nervového systému. Sialorhea, která má odhadovanou prevalenci kolem 56%, je pravděpodobně důsledkem snížené četnosti automatického polykacího reflexu a hypokineze či akineze faryngeálních svalů než následkem zvýšené produkce slin. Sialorhea může způsobovat řečové problémy, poruchy polykání a významně se tak může podílet na zhoršené kvalitě života. (Su A et al. 2017)

Močové dysfunkce vedou k neurogennímu močovému měchýři, který se nejčastěji manifestuje nykturií, urgencí a polakisurií. Jeho příčinou je zejména hyperaktivita detruzoru. (Coon EA et al. 2018, Ferrer I 2011, Merola A et al. 2018). Močové dysfunkce se vyskytují u 30-65% pacientů s PN. Jsou spojeny s větším motorickým postižením, s větší dopaminergní denervací a horší kvalitou života. (Picillo M et al. 2017)

#### Spánkové poruchy Parkinsonovy nemoci

Spánkové poruchy zahrnují fragmentaci spánku, RBD a jiné parasomnie a abnormální pohyby související se spánkem. Mohou předcházet řadu let až několik dekád před nástupem motorických symptomů nemoci. V patogenezi



se uplatňují zejména neurodegenerativní změny postihující cholinergní nucleus pedunculo-pontinus, noradrenergí locus coeruleus a serotoninergní nucleus raphe dorsalis. Příčina poruchy usínání a poruchy kontinuity spánku je multifaktoriální. (Nevšímalová S et al. 2007)

Asi třetina pacientů s PN má symptomy RBD. RBD se objevuje již v premotorickém stádiu nemoci. Je to také významný rizikový faktor progresu PN. Pacienti mají zvýšené riziko rychlejší progresu motorických, autonomních a kognitivních poruch. (Nomura T et al. 2017)

Dalším projevem spánkových poruch v průběhu progresu PN je EDS. Typicky se objevují náhlé ataky spánku, kterým nemusí předcházet únava. Na její patogenezi se podílí dopaminergní léčba.

#### Neuropsychiatrické poruchy Parkinsonovy nemoci

Neuropsychiatrické poruchy patří mezi časté nemotorické symptomy u PN. Řadíme k nim úzkostné poruchy, depresivní syndromy, apatii, psychotické poruchy, impulzivní nutkavé poruchy chování (porucha kontroly impulzů) a kognitivní postižení včetně demence. Úzkostné poruchy jsou přítomny podle odhadů až u 43% pacientů s PN. Panické poruchy má 4-30% pacientů, generalizovanou úzkostnou poruchu až 21% a 8-50% trpí sociální fobií. (Leentjens AF et al. 2011)

Úzkost je u pacientů s PN spojena se zvýšeným subjektivním vnímáním motorických symptomů, se závažnějšími poruchami chůze a závažnějšími dyskinezemi, freezingy a on-off fluktuacemi. Úzkostné symptomy mají také výrazně negativní vliv na kvalitu života pacienta. Častěji se vyskytují u žen a u osob s anamnézou předchozí úzkostné poruchy. U úzkosti často vidíme přítomné doprovodné autonomní symptomy. Autonomní symptomy mohou samy o sobě horšit úzkostné projevy. Platí také opak, že úzkost zvýrazňuje některé autonomní symptomy u pacientů. Navíc, přítomnost motorických fluktuací je také spojena se zvýšenou četností úzkostných poruch. Právě úzkostné symptomy během off stavu hybnosti mohou napovídat o roli dopaminu v patogenezi úzkostných poruch. (Leentjens AF et al. 2011)

Deprese se vyskytuje u PN s prevalencí asi 17%. Může být přítomna již v časných stádiích nemoci, nebo dokonce i jako premotorický symptom. Deprese není zpravidla spojena s tíží motorických symptomů, ale s horšením kognitivních funkcí, soběstačnosti a kvality života. (Wang Y et al. 2017)

Jedním z nejčastějších a zároveň zneschopňujících nemotorických symptomů u PN je únava. Může se manifestovat již v premotorickém stádiu nemoci, často perzistuje nebo se v průběhu nemoci zhoršuje. Má negativní vliv na kvalitu života. Její prevalence je asi 50%. Únava pravděpodobně není následkem progresu nemoci a zpravidla nesouvisí ani s depresí a kognitivním postižením. Siciliano M et al. (2018) udávají podobnou prevalenci u léčených i nově diagnostikovaných pacientů s PN. Únava tak pravděpodobně nesouvisí ani s dopaminergní medikací. V patogenezi únavy se může uplatňovat větší postižení limbického laloku v rámci druhého typu dominantního nemotorického fenotypu. Únava tak může více odpovídat serotoninergní dysfunkci v okruzích bazálních ganglií a limbického laloku. (Siciliano M et al. 2018)

Impulzivní nutkavé poruchy chování nebo také tzv. dopaminový dysregulační syndrom je často spojen s chronickým užíváním dopaminových agonistů. (Ricciardi L et al. 2017). Projevuje se jako patologické hráčství, kompulzivní nakupování, přejídání se, hypersexualita, punding (nutkavé bezúčelné repetitivní činnosti) a kompulzivní užívání dopaminergní medikace. Jeho prevalence je 15-40% při užívání dopaminových agonistů. Častěji se vyskytuje u mužů, u tzv. young-onset PN a u pacientů s psychiatrickými poruchami. (Claassen DO et al. 2017). V patogenezi se však uplatňují interakce chronického užívání dopaminergní medikace s alterovanými funkčními sítěmi, zejm. se sítí kortexu a bazálních ganglií v závislosti na chování orientované odměnou (Cortico-basal ganglia reward network). Pacienti s impulzivními nutkavými poruchami chování mají postižené na odměně závislé učení, zvýšenou impulzivitu a snížené sebeovládání. (Ricciardi L et al. 2017)

Kognitivní postižení se může objevit již v časném stádiu PN, přičemž typicky je zpočátku velmi lehké a zjistitelné zpravidla jen neuropsychologickými testy.

S progresí nemoci se kognitivní poruchy postupně horší. Jsou postiženy hlavně exekutivní funkce, pracovní paměť, pozornost a vizuospeciální schopnosti, které jsou často doprovázeny úzkostí, depresí a nadměrnou denní spavostí. (Ferrer I. 2011). Demence je pozdní komplikace PN s kumulativní prevalencí 75-90% při průběhu nemoci deseti a více let. Je známo, že přítomnost některých genů zvyšuje riziko rozvoje PN s demencí, jako např. mutace  $\alpha$ -synucleinu (SNCA) a glukocerebrosidázy (GBA), přítomnost apolipoproteinu  $\epsilon 4$  alely (APO $\epsilon 4$ ) a mikrotubule-associated protein tau (MAPT) H1 haplotypu. V jejich patogenezi se uplatňují různé mechanismy, např. pacienti s přítomností APO $\epsilon 4$  alely mají sníženou aktivitu neuronální sítě v mediálním temporálním laloku při paměťových úkolech, zatímco MAPT H1 homozygotní pacienti mají sníženou aktivitu v posteriorní vizuální síti při vizuospeciálních úkolech. Příčina kognitivních poruch (demence) u PN je pravděpodobně multimediátorová. Exekutivní poruchy u PN s demencí jsou primárně způsobeny dysfunkcí fronto-striálních a mezo-kortikálních dopaminergních okruhů s podílem dysfunkcí noradrenergických a cholinergních okruhů. Poruchy pozornosti jsou pravděpodobně způsobeny dysfunkcemi fronto-parietálních a kortikopetálních cholinergních a noradrenergických okruhů. Dysfunkce mediálního temporálního laloku a kortikopetálních cholinergních okruhů se nejspíše podílí na poruchách paměti u PN s demencí. Také na vizuospeciálních a vizuopercepčních deficitech u PN s demencí se pravděpodobně podílí dysfunkce cholinergních okruhů. (Gratwicke J et al. 2015)

### Nemotorické fluktuační

V rámci nemotorických fluktuačních se může při off stavu hybnosti objevit různá kombinace apatie, úzkosti a depresivní nálady jako tzv. hypodopaminergní chování (off léková dysforie). Naopak při on stavu hybnosti se může objevit euforie, hyperaktivita a impulzivita v rámci tzv. on lékového hyperdopaminergního chování (on léková euforie). K nemotorickým fluktuačním predisponuje delší trvání nemoci, přítomnost motorických fluktuačních, tíže PN a mladší věk. (Delpont B et al. 2017)

Prevalence nemotorických fluktuací kolísá u pacientů s motorickými fluktuacemi od 17% do 100% (Kim A et al. 2018). Seki M et al. (2013) v průřezové studii uvádí, že 53% pacientů s motorickými fluktuacemi má také nemotorické fluktuace, zatímco 93% pacientů s nemotorickými fluktuacemi má současně motorické fluktuace. Witjas T et al. (2002) uvádějí, že u 28% pacientů, kteří mají současně se vyskytující motorické a nemotorické fluktuace, způsobují nemotorické fluktuace větší obtíže než motorické fluktuace. Kromě toho, fluktuace senzorických a autonomních symptomů bývají často spojeny s časnějším začátkem PN (Kim A et al. 2018). Navíc, závažnost nemotorických fluktuací nekoreluje s tíží motorických symptomů, ani časově nekoresponduje s motorickými fluktuacemi. To podporuje možnost existence různých patofyziologických mechanismů v genezi motorických a nemotorických fluktuací. (Martínez-Fernández R et al. 2016, Storch A et al. 2013)

### **3.2 Senzorické poruchy Parkinsonovy nemoci**

Senzorické dysfunkce u PN jsou významnou částí nemotorických symptomů vyskytující se u 40 až 90% pacientů v průběhu nemoci. Objevují se již v časných stádiích nemoci a zásadně ovlivňují kvalitu života pacientů. K senzorickým dysfunkcím u PN patří zejména čichové poruchy, zrakové poruchy vznikající v důsledku senzorických abnormalit a bolesti. Jejich etiopatogeneze není dosud zcela známa. (Zhu M et al. 2016)

Multimodální integrace senzorických vstupů (zrakového, sluchového, taktilního) u PN hraje roli také při zvládnutí akineze nebo motorického freezingu u pacientů. Přemoci freezing pomáhají triky a manévry jako překročení čáry, kopnutí hole, přeskočení míče při chůzi. (Patel N et al. 2014).

### **Bolesti u Parkinsonovy nemoci**

U PN se vyskytují také různé druhy bolestivých projevů. Obecně můžeme bolesti u PN rozlišit na nociceptivní a neuropatické.

Nociceptivní bolesti zahrnují muskuloskeletální bolesti, dystonické bolesti a akatizie. K neuropatickým bolestem patří radikulární neuropatické bolesti

a centrální neuropatické bolesti. Muskuloskeletální bolesti jsou bolesti svalů a kostí, které se zvyrazňují silovými účinky, fyzikální aktivitou a cvičením. Patří mezi nejčastější bolesti u PN a vyskytují se v rozmezí u 44,4 až 70% pacientů. Projevují se svalovou ztuhlostí, napětím a křečemi typicky na krku, paži, v paraspinálních a lýtkových svalech a kloubními bolestmi v ramenou, bocích, kolenou a kotnících. (Zhu M et al. 2016). Dystonická bolest je projevem setrvalých dystonických spasmů způsobujících vynucené repetitivní postury a deformity. Je považována za jeden z nejbolestivějších symptomů PN a její prevalence kolísá od 8% do 40%. Dystonie se může objevit kdykoliv během dne, ale může být intenzivnější v ranních hodinách v rámci hypodopaminergního stavu. Dystonie a muskuloskeletální faktory se mohou podílet na rozvoji typických změn na ruce, které zahrnují flexi v metakarpofalangeálních a distálních interfalangeálních kloubech, extenzi proximálních interfalangeálních kloubů. Označují se jako striatální ruka nebo noha. Tyto kloubní změny mohou imitovat revmatoidní deformity. (Ha AD et Jankovic J 2012).

Radikulární neuropatické bolesti jsou charakterizovány bolestí, tupostí nebo slabostí lokalizovanou v oblasti kořenového nervu. Vyskytuje se asi u 5-20% pacientů s PN. Centrální neuropatické bolesti se projevují jako parestzie nebo vystřelující bolesti v oboustranné distribuci, predominantně na více postižené straně. Často je pacienti popisují jako bizarní a nepopsatelné bolestivé či pálivé senzace a křeče postihující různé části těla, včetně obličeje, hlavy, hltanu, břicha, pánve, konečníku a genitálií. Předpokládá se, že centrální neuropatické bolesti jsou na rozdíl od ostatních typů bolestí přímým projevem nemoci a nikoli následkem projevů dystonie, rigidity nebo muskuloskeletálních poruch. Prevalence se udává od 10 do 12% pacientů s PN. (Ha AD et Jankovic J 2012, Zhu M et al. 2016)

### **Hmatová citlivost u Parkinsonovy nemoci**

U PN se nachází také snížená hmatová citlivost. Je zvýšený práh detekce hmatu a práh diskriminace. Pacienti mají obtíže rozlišit tvary, orientaci a povrchy objektů. Vnímání hmatu vyžaduje intaktní multimodální senzorickou

a senzori-motorickou integraci. Konczak et al. (2012) prezentuje, že u PN se nachází porucha zpracovávání na úrovni aferentních somato-senzorických signálů, přičemž v pozdních stádiích PN je postižena také vlastní senzori-motorická integrace. Somatosenzorický deficit se manifestuje již v časných fázích PN. To může být dáno neurodegenerací mozkového kmene a postupně i následnou neurogenerací v bazálních gangliích. (Konczak J et al. 2012). Dle Konczaka J et al. (2012) dopaminergní medikace, resp. dávka levodopy, neovlivňuje práh haptického cití.

### **Čichové postižení u Parkinsonovy nemoci**

Čichové poruchy u PN zahrnují poruchy prahu detekce, identifikace, diskriminace a paměťové rozpoznávání odorantů. Čichové postižení je oboustranné. Vzácně je přítomna úplná ztráta čichu. Hyposmie postihuje až 90% pacientů a ukazuje se, že se vyskytuje již v premotorickém stádiu nemoci. Stupeň čichové ztráty je zpravidla menší u žen než mužů. Porucha čichové identifikace v časných stádiích PN koreluje více s hipokampální dopaminergní denervací než s dopaminergní denervací amygdaly a striata. Čichové postižení však není ovlivněno dopaminergní medikací a velmi málo, pokud vůbec, koreluje se stádiem nemoci nebo trváním motorických symptomů. (Bohnen NI et al. 2010). S délkou nemoci se může zhoršovat jen čichová diskriminace (Benarroch EE 2010). Zhoršené čichové funkce u pacientů s PN bez demence mohou signalizovat zvýšené riziko zrakových halucinací, zejména v průběhu následujících 2-6 let. Z toho důvodu je pravděpodobné, že limbická cholinergní denervace může přispívat k hyposmii u PN. Degenerace cholinergního systému je totiž také přítomna v časných stádiích nemoci, zhoršuje se však při progresi kognitivního deficitu. Regionální atrofie paralimbické kůry koreluje s přítomností čichové poruchy v časných stádiích PN, zatímco atrofie limbické kůry koreluje s čichovými poruchami u pacientů se středně pokročilou PN. Byla také nalezena pozitivní asociace mezi aktivitou acetylcholinesterázy v limbické kůře a úrovní čichové identifikace u pacientů s PN bez demence. Navíc, asociace mezi aktivitou acetylcholinesterázy v limbické kůře a paměťovými schopnostmi je jen mírná.

Paměťové deficity tak nejsou hlavní příčinou čichové poruchy. Kromě toho, kognitivní postižení koreluje s hladinou kortikální acetylcholinesterázy a nekoreluje s rozsahem amyloidních plak. (Bohnen NI et al. 2010). Neurodegenerativní změny jsou u pacientů s PN často nacházeny v čichovém kortexu, a to v amygdale, entorhinální kůře a orbitofrontální kůře. Stupeň těchto změn koreluje s tíží hyposmie v časných stádiích nemoci. (Zhu M et al. 2016). Zapiec B et al. (2017) zjistili, že pacienti s PN, kteří měli větší akumulaci  $\alpha$ -synukleinu v čichovém bulbu, měli současně menší celkový glomerulární objem. Dále se uvádí, že přítomnost  $\alpha$ -synukleinu v čichovém bulbu a nucleus olfactorius anterior, snížení metabolismu v amygdale a piriformní kůře a atrofie limbické a paralimbické kůry mohou být spojeny s přítomností hyposmie. Zdá se, že přítomnost hyposmie je spojena s cholinegí denervací, která může korelovat s progresí poruch identifikace odorantů. (Zhu M et al. 2016). Těžší hyposmie může být považována za prodromální symptom demence u PN (Zhu M et al. 2016).

Kertelge L et al. (2010) prezentovali, u idiopatické PN jsou čichové poruchy horší než u monogenně podmíněné PN, přičemž u pacientů s mutací Parkin a PINK1 byly lepší čichové funkce než u pacientů s mutací LRRK2 a SNCA. Uvádí se také, že výskyt hyposmie u asymptomatických příbuzných pacientů s PN je spojen s 12,5% rizikem rozvoje PN během 5letého období. (Campabadal A et al. 2017)

Čichové poruchy mohou měnit chuť k jídlu a tím tělesnou váhu pacientů (Zhu M et al. 2016). Chuťové poruchy u pacientů s PN se zdají být nejisté. Sienkiewicz-Jarosz H et al. (2005) nezjistili žádné abnormality v odpovědi na příjemné a nepříjemné chuťové podněty nebo prahu chuti v porovnání se 33 zdravými kontrolami, u některých pacientů bylo však přítomné snížení prahu chuti při elektrogustometrii. Shah M et al. vyšetřovali současně čichové a chuťové funkce u pacientů s PN bez demence a zjistili jednak snížení bodů v UPSIT skóre svědčící pro čichovou poruchu a jednak zvýšený chuťový práh u 26,7% pacientů v porovnání se zdravými kontrolami. Věk, délka nemoci, tíže postižení a kouření neovlivnily výsledky studie. Samotné vyšetření chuti

u pacientů s PN mělo nízkou senzitivitu, ta se však zvýšila, pokud se vyšetřovaly chuťové a čichové funkce společně. Nicméně pravděpodobnost PN u pacientů, kteří měli normální výsledky v chuťových a čichových testech byla 22,2%. Ukazuje se, že u PN není přítomno postižení 1. a 2. neuronu chuťové dráhy. Lze tak usuzovat, že by se poruchy chuti přítomné u pacientů s PN mohly vysvětlit patologií ve frontálním operkulu nebo orbitofrontální kůře, které mohou být postiženy Lewyho patologií v pokročilých stádiích PN. Kromě toho, čistá hyposmie je běžně doprovázena subjektivními stesky na chuťové poruchy, které však zpravidla nejsou objektivním vyšetřením potvrzena. (Shah M et al. 2009). Kim HJ et al. (2011) zjistili postižení chuti pouze u žen s PN. Tento nálezní nicméně vysvětlovali spíše větším kognitivním postižením žen na rozdíl od mužů s PN a zdravých osob. Kashiwara K et al. (2011) zjišťovali dotazníkovou metodou poruchu chuti u 285 pacientů s PN, přičemž 9,1% pacientů uvedlo, že mají poruchu chuti. Objektivní vyšetření chuti však u nich nebylo provedeno. Na poruše chuti se mohou podílet různé faktory jako např. psychické nemoci včetně deprese, gastrointestinální choroby, sucho v puse, špatná ústní hygiena, kouření, medikace.

### **Zrakové postižení u Parkinsonovy nemoci**

Zrakové dysfunkce u PN jsou dány poruchami zpracovávání od primárně senzorické úrovně retiny až po cerebrální ventrální temporální lalok. U PN jsou popsány zrakové deficity zahrnující poruchy zrakové ostrosti, barevného vidění včetně poruchy barevné diskriminace, poruchy očních pohybů až po různé druhy zrakových iluzí a halucinací. Zrakové deficity jsou samy o sobě považovány za rizikový faktor vzniku zrakových halucinací. (Zhu M et al. 2016)

U PN může být snížena zraková ostrost. Dopaminergní medikací jí nelze ovlivnit. Dále je u pacientů s PN popsána snížená kontrastní senzitivita. Je přítomná pro všechny frekvenční rozsahy kontrastu a zároveň pro celé zorné pole (jak foveální, tak periferní lokalizaci). Ztráta kontrastní senzitivity je částečně reverzibilní při dopaminergní léčbě v časných a středních stádiích nemoci. V pozdních stádiích PN již odpovídavost na dopaminergní medikaci



mizí. Ridder A et al. (2017) prezentovali, že snížená kontrastní senzitivita je silně asociována s kognitivními deficity, a to zejména s exekutivními funkcemi, verbální pamětí a vizuospaciálními funkcemi. U PN jsou také popsány poruchy barevné diskriminace. Deficity barevného vidění se zhoršují v čase a korelují s axiálními motorickými symptomy a délkou nemoci. Poruchy barevné diskriminace korelují také s kognitivním výkonem a změnami v bílé hmotě parieto-okcipitálních oblastí. Často se nachází postižení typu deuteranomálie (parciální defekt pro zelenou barvu) a protanomálie (parciální defekt pro červenou barvu). Dosud není jasné, zda poruchy barevné diskriminace u PN vznikají v důsledku retinálních změn nebo kortikální poruchy. Předpokládá se však, že příčina je multifaktoriální. Deficity zrakové ostrosti, kontrastní senzitivity a barevné diskriminace jsou u PN, přinejmenším alespoň částečně, důsledkem dopaminergní deficeience. Pacienti s PN mají sníženou dopaminergní inervaci foveální sítnice. (Bernardin F et al. 2017, Weil RS et al. 2016). Harnois C et Di PT (1990) prokázali v post mortem studii sníženou koncentraci dopaminu v sítnici u PN. Ortuño-Lizarán I et al. (2018) prokázali postmortem u 9 pacientů s PN přítomnost fosforylovaného  $\alpha$ -synukleinu v retinálních gangliových buňkách, přičemž tato akumulace postihovala relativně málo gangliových buněk. Kromě toho, nebyla nalezena žádná akumulace fosforylovaného  $\alpha$ -synukleinu v amakrinních (včetně dopaminergních) buňkách. Pacienti s PN mají také větší problémy v rozlišení detailů v periferii zorného pole. Snížená kontrastní senzitivita predikuje tíži freezingu nezávislou na délce a závažnosti PN. (Weil RS et al. 2011)

Kromě neurotransmitterových dysfunkcí v retině, mohou být nacházeny anatomické abnormality retiny u pacientů s PN. V některých studiích, u kterých byla použita metoda optické koherenční tomografie (optical coherence tomography, OCT) u pacientů s PN, byly popsány signifikantní rozdíly v tloušťce peripapilární vrstvy retinálních nervových vláken (RNFL) a makulární tloušťce a makulárním objemu. Inzelberg R et al. (2004), kteří se poprvé zabývali tloušťkou RNFL u PN, popsali u 10 pacientů s PN ztenčení RNFL v inferotemporální oblasti. Altıntaş O et al. (2008) popsali u 17 pacientů

s PN ztenčení RNFL a snížení makulárního objemu. Hajee ME et al. (2009) popsali u 23 pacientů s PN ztenčení paramakulární vnitřní retinální vrstvy o 15% oproti 7 zdravým osobám. Moschos MM et al. (2011) prezentovali u 16 pacientů s PN ztenčení tloušťky RNFL v inferiorní a temporální oblasti. Kirbas S et al. (2013) prezentovali u 42 pacientů s PN ztenčení tloušťky RNFL v temporálním kvadrantu. Také La Morgia C et al. (2013) prezentovali u 41 pacientů s PN ztenčení tloušťky RNFL v temporálním kvadrantu. Cubo E et al. (2010) popsali ztenčení foveální tloušťky u 9 pacientů s PN v porovnání s 9 zdravými osobami a 8 osobami s esenciálním tremorem. Foveální tloušťka byla asymetrická, a to tak, že byla tenčí v retině kontralaterální ke straně většího motorického postižení pacienta. Jednotlivé studie se však lišili kromě velikosti souboru různou metodikou selekce subjektů a zejména použitím různých OCT přístrojů s různou citlivostí. Oproti tomu, jiné studie tyto signifikantní rozdíly ve výše uvedených retinálních parametrech u pacientů s PN nezjistily (Aaker GD et al. 2010; Archibald NK et al. 2011).

První studii zabývající se vztahem morfologických změn retiny (měřených pomocí OCT) a zrakových halucinací u PN prezentovali Lee JY et al. 2014. Zjistili, že tloušťka RNFL byla signifikantně tenčí u pacientů s PN a zrakovými halucinacemi v porovnání se zdravými osobami. Nejtenčí tloušťka RNFL přitom byla ve skupině pacientů s halucinacemi bez demence (17 pacientů), následovanou skupinou pacientů s halucinacemi s demencí (14 pacientů) a skupinou pacientů bez halucinací a bez demence (25 pacientů).

U PN byly prezentovány studie s funkčním měřením retiny. Studie s použitím pattern elektroretinogramu (ERG) prezentovaly signifikantní změny ve funkci gangliových buněk (Langheinrich T et al. 2000, Sartucci F et al. 2003), které navíc mohou být normalizovány dopaminergní terapií (Peppe A et al. 1995). U studií s použitím flash ERG byly také prokázány abnormality odpovědí u fotoreceptorů (Ikeda H et al. 1994, Nowacka B et al. 2015), zlepšení po levodopě bylo však prokázáno jen některými studiemi. Snížená elektrická aktivita v makule vyšetřená pomocí multifokálního ERG byla popsána

u pacientů s PN, kteří neměli zrakové postižení (Moschos MM et al 2011) nebo morfologické abnormality oka (Nowacka B et al. 2015). Büttner T et al. (1996) prezentovali u pacientů s PN prodloužené zrakové evokované potenciály (VEP), které korelovaly s tíží motorických symptomů.

Gallagher DA et al. (2011) zjistili, že větší postižení vizuoperceptivních funkcí, zvláště související s ventrální zrakovou cestou, dále poruchy cyklu spánku-bdění a autonomní dysfunkce svědčí pro dysfunkce v mozgovém kmeni a poruchy exekutivních funkcí jsou spojeny s výskytem zrakových halucinací u PN. Částečný vliv na vznik zrakových halucinací může mít také dopaminergní medikace, přičemž vliv má zejména její dávka a délka trvání léčby. Je prokázáno, že při užívání dopaminových agonistů mají pacienti vyšší četnost výskytu halucinací. Také anticholinergní léky, včetně amantadinu zvyšují frekvenci zrakových halucinací. (Weil RS et al. 2016). Významným prediktorem zrakových halucinací může být přítomnost  $\alpha$ -synukleinu v neokortexu. Zrakové halucinace jsou především typickou známkou pozdních stádií nemoci. (Zhu M et al. 2016). Prevalence zrakových halucinací je 30%, přičemž někdy se udává až 74% po 20 letech nemoci (Weil RS. et al. 2016). Zrakové halucinace se často objevují při nízkém osvětlení a bývají asociovány se sníženou zrakovou ostrostí, sníženou kontrastní senzitivitou a poruchami barevného vidění. Pacienti se zrakovými halucinacemi mají také výraznější poruchy identifikace objektů na rozdíl od pacientů bez halucinací, což svědčí pro kortikální vizuální dysfunkci. Zrakové halucinace u PN můžeme rozdělit na nezávažné halucinace a komplexní halucinace. Nezávažné halucinace jsou jednak zrakové iluze a jednak tzv. passage halucinace (přechodové halucinace), což jsou iluze objektů, zejména hmyzu a malých zvířat, pohybující se v periferii zorného pole. (Weil RS et al. 2016). Nezávažné halucinace se objevují až u 42% pacientů s PN a mohou se vyskytovat v časných stádiích PN, v některých případech dokonce i v premotorickém stádiu. Pacienti s tímto typem halucinací nemají zhoršené kognitivní funkce oproti pacientům bez halucinací. Nicméně jiné klinické příznaky asociované s komplexními halucinacemi, jako závažnější motorická symptomatika, spavost, deprese

a RBD mohou být také přítomny u pacientů s PN s nezávažnými halucinacemi. Přesto vztah nezávažných a komplexních halucinací není dosud přesně objasněn. U pacientů s nezávažnými halucinacemi se nachází oproti pacientům bez halucinací větší úbytek objemu šedé hmoty mozkové v sekundárních zrakových korových oblastech. Jelikož u pacientů s komplexními halucinacemi byly také popsány atrofie těchto oblastí (zejm. horní parietální lalok, cuneus) může to svědčit o tom, že tyto dvě rozdílné entity sdílejí podobné patofyziologické mechanismy. (Bejr-kasem H et al. 2019). Komplexní zrakové halucinace se téměř vždy týkají živých objektů, obvykle nejsou děsivé a jen příležitostně zábavné. V průběhu času jsou však čím dál tím více znepokojivé a znervózňující. (Weil RS et al. 2016). Komplexní halucinace jsou považovány za klinický marker pokročilé PN a za známky progresu nemoci (Bejr-kasem H et al. 2019). Obecně můžeme také zrakové halucinace dělit na prosté a komplexní. Prosté halucinace postrádají zřetelné formy, jsou charakterizovány záblesky světla, modifikací vnímání světla a stínů, neforemnými barvami a geometrickými vzory. Komplexní halucinace jsou pak definovány jako opakující se bezděčné obrazy lidí, zvířat nebo objektů vycházející z reálného života, ale které nemají objektivní vysvětlení. (Bernardin F et al. 2017).

Hlavní mechanismus vzniku zrakových halucinací není přesně znám. Předpokládá se, že zrakové halucinace spolu s ostatními psychotickými symptomy by mohly vznikat v důsledku dysbalance dopaminergního a serotoninergního systému, dále v důsledku cholinergního deficitu v mozkové kůře a nadměrné stimulace mezokortiko-limbických dopaminových receptorů (Ferrer I 2011). Willis GL (2008) prezentovali, že retinálně-diencefalické, resp. retinálně-mezencefalické interakce u PN vedou k dopaminové a melatoninové dysbalanci, které se mohou podílet na zrakovém poškození u PN. Chaudhuri KR et al. (2006) prezentovali, že pacienti s PN a rozmazaným viděním mají pravděpodobně foveální retinální dopaminergní dysfunkci. Existuje několik modelů, které by mohli vysvětlit vznik zrakových halucinací, nicméně každý model je objasňuje jen zčásti. Fenomén kortikálního odblokování vysvětluje

vznik halucinací přerušením fyziologicky inhibiční aktivity podnětem iniciovaného zrakového zpracování (bottom-up). Zrakové halucinace tak vznikají z důvodu nedostatku senzorických vstupů do zrakové kůry. Model vjemového a pozornostního deficitu kombinuje narušený senzorický vstup s porušenou složkou pozornosti. Model aktivace-vstup-modulace se týká úrovně ostražitosti a senzorické informace, kde aberantní senzorické zpracování zvyšuje náchylnost ke zrakovým halucinacím. Modulace je ovlivněna farmakologickými mechanismy. Zrakové halucinace mohou také vznikat poruchou konektivity neurálních sítí, které se účastní na pozornosti a cíleném vnímání. Jedná se o dorzální síť pozornosti (DAN), ventrální síť pozornosti (VAN) a default mode síť (DMN, „síť implicitního režimu“). Tato hypotéza pozornostních neurálních sítí předpokládá, že zrakové halucinace vznikají nadměrnou aktivitou VAN a DMN spolu s nedostatečnou aktivitou (kontrolou) DAN. (Weil RS et al. 2016)

#### **4. Studie 1: Vyšetření čichu u neurologických onemocnění pomocí Testu parfémovaných fixů**

*Olfactory Testing in Neurological Diseases using Odourized Markers Test*

##### **4.1 Úvod**

Osoby s PN mají horší čichové schopnosti ve srovnání se zdravými i s pacienty s parkinsonským syndromem jiné etiologie (Doty RL et al. 1987, Doty RL et al. 1995, Serby M 1986). Porucha čichu je nezávislá na typu a intenzitě motorické symptomatologie a míra postižení čichu zůstává v průběhu onemocnění nezměněna. Zhoršení čichu je oboustranné a výrazné, přesto úplná ztráta čichu (anosmie) není pravidlem. (Doty RL et al. 1988)

Poruchy čichu lze detekovat jak při vyšetření prahu pro pachové látky (Ansari KA et Johnson A 1975), tak nadprahovým vyšetřením (Serby M et al. 1985, Ward CD et al. 1983). Při nadprahovém vyšetření jsou pacientům předkládány látky v koncentracích mnohonásobně vyšších, než jsou schopny detekovat zdravé osoby. Nejčastějším nadprahovým vyšetřením v klinické praxi je identifikace pachových látek a diskriminace (rozlišení pachových látek od sebe). Bylo také zjištěno, že funkce prvního hlavového nervu je postižena jak u sporadické, tak familiární formy PN (Markopoulou K et al. 1997). Podstatné je, že se poruchy čichu vyskytují již před ostatními příznaky PN (Berendse HW et al. 2001) a že si zhoršení čichu podstatná část pacientů vůbec neuvědomuje (Doty RL et al. 1988). Dle několika studií (Quinn NP et al. 1987, Roth J et al. 1998) nemají antiparkinsonika (dopaminergní léčiva, anticholinergika) vliv na funkci čichu. Důležitá je možnost uplatnění čichových testů v diferenciální diagnostice PN od jiných onemocnění s podobnou motorickou symptomatologií (progresivní supranukleární paralýza, esenciální tremor, polékový parkinsonský syndrom, multisystémová atrofie). (Busenbark KL et al. 1992, Doty RL et al. 1992 (b), Doty RL et al. 1993)

Především pro potřeby ambulantní praxe v oborech otorinolaryngologie a neurologie v Pardubické krajské nemocnici a.s. jsme vytvořili test subjektivní

olfaktometrie nazvaný Test parfémovaných fixů (Odourized Markers Test - OMT). V tomto testu používáme šest parfémovaných fixů dostupných v obchodech s papírnickým zbožím vyráběných firmou Centropen®. Byl vytvořen postup vyšetření, který vykazuje dostatečnou senzitivitu a specifitu pro záchyt anosmie a vykazuje charakteristiku standardně používaných testů subjektivní olfaktometrie (Vodička J et al. 2007b). Pro možné použití OMT k časně diagnostice PN jsme se rozhodli zaměřit na pacienty s neurologickým onemocněním. Zajímalo nás, zda osoby s PN získají nižší bodové zisky než osoby zdravé a osoby s jiným neurologickým onemocněním. Do studie jsme zařadili také osoby s roztroušenou mozkomíšní sklerózou (RSM). U těchto nemocných sice porucha čichu není typickým symptomem, může však být přítomna v případě demyelinizace subtemporální a subfrontální oblasti (Doty RL et al. 1999). Abychom dokázali odpovědět na otázku, zda se bodové zisky osob s PN budou lišit od výsledků nemocných s jinou etiologií poruchy čichu (sinonazální, poúrazovou, povirovou a dalších), zařadili jsme do studie i tyto pacienty.

#### **4.2 Cíle studie**

1. Prvním cílem studie bylo zjistit, zda osoby s PN získají nižší bodový zisk v Testu parfémovaných fixů (Odourized Markers Test, OMT) než osoby s jiným neurologickým onemocněním.
2. Druhým cílem studie bylo zjistit, zda se na základě výsledků čichových testů OMT a Sniffin' Sticks podaří odlišit osoby s PN od pacientů s poruchou čichu vzniklou na podkladě jiné etiologie.

#### **4.3 Hypotézy**

1. Pacienti s PN získají nižší bodový zisk v Testu parfémovaných fixů (Odourized Markers Test, OMT) než osoby s jiným neurologickým onemocněním.

2. Čichové testy OMT a Sniffin' Sticks neodliší pacienty s PN od pacientů s poruchou čichu vzniklou na podkladě jiné etiologie.

#### 4.4 Metody

Do studie bylo zařazeno celkem 218 osob (98 mužů a 120 žen), průměrného věku 51,1 let (SD=18,7). Vyšetřeny byly osoby zdravé, pacienti se sinonazálním onemocněním, s PN, s RSM a s jiným neurologickým onemocněním (epilepsií, poruchou periferních nervů, cévní mozkovou příhodou a další). Počty nemocných v jednotlivých skupinách a průměrný věk jsou uvedeny v tabulce 1, v tabulce 2 pak zastoupení pacientů dle diagnóz ve skupině s jiným neurologickým onemocněním. Pro zařazení pacientů do skupiny s PN byla splněna diagnostická kritéria pro toto onemocnění (Gelb DJ et al. 1999) a stejně tak pro skupinu nemocných s RSM (Polman CH et al. 2005).

<b>Tab. 1. Počty osob v jednotlivých skupinách a jejich průměrný věk se směrodatnou odchylkou</b>		
Etiologie	Počet vyšetřených	Průměrný věk ± SD
zdravé osoby	64	46,3 ± 21,7
sinonazální onemocnění	29	49,3 ± 15,5
povirové poruchy čichu	6	51,8 ± 20,5
poúrazové poruchy čichu	16	43,7 ± 14,5
Parkinsonova nemoc	30	68,8 ± 10,9
roztroušená skleróza	30	43,3 ± 14,8
jiná neurologická onemocnění	30	57,4 ± 15,5
ostatní příčiny poruch čichu	13	50,9 ± 15,7

Všechny osoby byly seznámeny se studií a svůj souhlas s účastí stvrdily podpisem. Po odebrání anamnestických dat a záznamu diagnózy bylo provedeno subjektivní hodnocení čichu - normální (normosmie), zhoršený (hyposmie) a zcela ztracený (anosmie). U 103 osob byl proveden test MMSE (Mini Mental State Examination). Následně bylo u všech účastníků studie



provedeno vyšetření čichu pomocí testu OMT a Sniffin' Sticks testu (vyšetření identifikace). U části osob pak bylo provedeno rinoendoskopické vyšetření.

<b>Tab. 2. Zastoupení nemocných dle diagnóz ve skupině jiná neurologická onemocnění</b>	
Jiná neurologická onemocnění	Počet vyšetřených
Neuropatie periferních nervů	9
Centrální mozková příhoda	7
Tumory nitrolebí	4
Epilepsie	3
Vertigo	2
Cefalea	2
Ostatní	3

### **Vyšetření testem OMT**

Vyšetření osob za použití této metody se sestávalo ze dvou částí. V první části měla vyšetřovaná osoba za úkol pojmenovat jednotlivé vůně vždy jiným názvem. Za každý odlišný název získala osoba jeden bod. I při nesprávném pojmenování vůně byl vyšetřované osobě bod přidělen (například místo správného označení vůně jahody pojmenování malina, parfém nebo ovoce). Pokud osoby nedokázaly vůni fixu pojmenovat nebo označovaly fixy stejným názvem, nezískaly žádný bod. V druhé části byla k jednotlivým předkládaným vůním přiložena nápověda ve formě čtyř názvů, z kterých musela vyšetřovaná osoba označit jeden nejpřiléhavější pro danou vůni (tabulka 3). Za správnou odpověď získaly osoby jeden bod. Předkládané názvy u tohoto postupu byly voleny tak, aby všechny odpovídaly barvě fixů (například u žlutého fixu vonícího citrónem byly nabízeny falešné názvy banán, jablko a ananas). Maximální zisk při použití této metody byl 12 bodů. Pět a méně bodů ukazovalo na možnou anosmii. Test se vyznačuje především vysokou senzitivitou pro záchyt anosmie a je tak vhodný pro screening čichových poruch (Vodička J et al. 2007b).

**Tab. 3. Možnosti nabízené při vyšetření pomocí testu OMT**

1.	<b>lékořice</b>	Pepř	paprika	rybíz
2.	banán	<b>citrón</b>	jablko	ananas
3.	čokoláda	Čaj	<b>skořice</b>	káva
4.	grep	jahoda	pomeranč	<b>broskev</b>
5.	paprika	<b>jablko</b>	kiwi	banán
6.	pomeranč	mandarinka	<b>jahoda</b>	rybíz

Tučně jsou vyznačeny správné odpovědi. Nejprve je předkládán černý, pak žlutý, hnědý, modrý, zelený a červený fix

### **Vyšetření testem Sniffin' Sticks (identifikace)**

Při vyšetření identifikace testem Sniffin' Sticks je pacientovi předloženo celkem 16 různých vůní obsažených v náplních podobných fixům. U každé z nich musí pacient označit nejpriléhavější název ze čtyř nabídnutých možností. Pokud označí správné jméno k pachové látce, je mu přidělen bod. Bodový zisk je tak 0-16 bodů (Hummel T et al. 1997).

### **Rinoendoskopické vyšetření**

U pacientů se sinonazálním onemocněním, s poúrazovou poruchou čichu, poruchou čichu po virovém onemocnění a nemocných s ostatní příčinou poruchy čichu (poslední skupina souboru - tabulka 1) bylo provedeno endoskopické vyšetření dutiny nosní a nosohltanu pomocí optiky (Karl Storz, Hopkins Optic, 30°, 2.7mm, 11cm).

### **Statistické zpracování dat**

Výsledná data byla zpracována programem NCSS 2007. Pro popis dat byla použita deskriptivní statistika.

Ke srovnání zastoupení pohlaví, subjektivního hodnocení čichu, abúzu cigaret a rinoskopického nálezu v dutině nosní byl v jednotlivých skupinách byl použit  $\chi^2$  test.

K porovnání věku v jednotlivých skupinách a k zhodnocení schopnosti čichových testů odlišit jednotlivé etiologické skupiny byla použita Kruskal-Wallisova neparametrická analýza rozptylu s následným mnohonásobným porovnáním (Dunnův test s Bonferroniho modifikací).

#### 4.5 Výsledky

Při porovnání věku osob v jednotlivých skupinách (tab. 1) je zřejmé, že pacienti s PN byli nejstarší, následovaly osoby skupiny jiná neurologická onemocnění a osoby s povirovou poruchou čichu. Věk pacientů s PN se lišil od všech ostatních skupin ( $p < 0,05$ ; mnohonásobné porovnání Dunnovým testem).

Zastoupení pohlaví se v jednotlivých skupinách statisticky významně nelišilo ( $\chi^2$  test), stejně tak nebylo ve skupinách významně rozdílné zastoupení kuřáků ( $\chi^2$  test). V jednotlivých skupinách se významně lišilo subjektivní hodnocení čichu. U pacientů vyšetřených pro poruchu čichu žádný neudal normosmii. Ve skupině osob s PN 60% osob udalo normální čich, 40% zhoršený, žádný pak neudal úplnou poruchu čichu. Ve skupině pacientů jiná neurologická onemocnění udalo 70% normální čich a 30% osob čich zhoršený.

Soubor vyšetřených osob se lišil v rinoendoskopickém vyšetření. U pacientů se sinonazálním onemocněním byla přítomna patologie v dutině nosní v 79%, nejčastěji se jednalo o nosní polypy.

Počet vyšetření MMSE v jednotlivých skupinách a mediány jsou uvedeny v tabulce 4. Přesto, že u osob s PN byl medián MMSE nejnižší, nebyl nalezen statisticky významný rozdíl ve vztahu k výsledkům skupiny ostatní neurologická onemocnění (Kruskal-Wallisova neparametrická analýza rozptylu s následným mnohonásobným porovnáním). Rozdílný byl pak výsledek zdravých osob od pacientů s PN i s jiným neurologickým onemocněním. U osob s PN mělo 25% osob bodový zisk v MMSE nižší než 24 bodů (nejnižší bodový zisk byl 21).

<b>Tab. 4. Zastoupení a počet osob, mediány, 10. a 90. percentil zisku MMSE u osob, u kterých byl tento test proveden</b>		
Skupina	Počet osob	Medián
<i>(10.-90. percentil)</i>		
zdravé osoby	30	29 (27-30)
Parkinsonova nemoc	28	26 (21,9-30)
roztroušená skleróza	23	29 (25,4-30)
ostatní neurologická onemocnění	22	29 (21,3-30)
Celkem	103	28 (23,4-30)

Mediány bodových zisků v jednotlivých skupinách dle etiologie jsou uvedeny v tabulce 5. Nejnížší bodové zisky byly ve skupině nemocných vyšetřených pro poruchu čichu (poúrazová, povirová porucha čichu, ostatní příčina poruchy čichu) a nemocných s PN. Nejvyšší bodové zisky byly u zdravých osob a pacientů s RSM.

<b>Tab. 5. Mediány, 10. a 90. percentil bodových zisků v testu OMT a Sniffin' Sticks testu u jednotlivých skupin dle etiologie</b>		
Etiologie	OMT medián (10.-90. percentil)	Sniffin' Sticks medián (10.-90. percentil)
zdravé osoby	9 (6-12)	12 (8-15)
sinonazální onemocnění	8 (2-11)	12 (2-15)
povirová porucha čichu	6 (2-11)	9,5 (1-11)
poúrazová porucha čichu	3 (0,7-5,6)	4 (0,7-9,5)
Parkinsonova nemoc	6 (2-8)	8 (4-11)
roztroušená skleróza	9 (7-11)	11,5 (6,1-15)
ostatní neurologická onemocnění	8 (5-10,9)	10 (5,1-14)
jiné příčiny poruch čichu	4 (1,4-9,8)	9 (3,4-13,2)

Při testování hypotézy shody OMT mezi skupinami dle příčiny (Kruskal-Wallisova neparametrická analýza rozptylu s následným mnohonásobným porovnáním) se mediány bodového zisku osob s PN lišily od pacientů s RSM i od pacientů s jiným neurologickým onemocněním. Výsledky čichových testů dvou posledně jmenovaných skupin nebyly významně rozdílné (tab. 6). U testu Sniffin' Sticks byly mediány osob s PN významně rozdílné od osob s RSM

a od osob s jiným neurologickým onemocněním. Mediány bodových zisků osob s RSM a s jiným neurologickým onemocněním nebyly významně rozdílné.

**Tab. 6. Statisticky významně rozdílné výsledky testů OMT**

<b>Etiologie</b>	<b>Zdravé osoby</b>	<b>Sinonaz. onem.</b>	<b>Virová porucha čichu</b>	<b>Poúraz. porucha čichu</b>	<b>PN</b>	<b>RSM</b>	<b>Jiná neurol. onem.</b>	<b>Ostatní příčiny poruch čichu</b>
<b>Zdravé osoby</b>		X	X	B	B		X	B
<b>Sinonaz. Onem.</b>	X			B	X			X
<b>Virová porucha čichu</b>	X			X				
<b>Poúrazová porucha čichu</b>	B	B	X			B	B	
<b>PN</b>	B	X				B	X	
<b>RSM</b>				B	B			B
<b>Jiná neurol. onem.</b>	X			B	X			X
<b>Ostatní příčiny poruch čichu</b>	B	X				B	X	

**Kruskal-Wallisova neparametrická analýza rozptylu s následným mnohonásobným porovnáním mezi jednotlivými skupinami s Bonferoniho modifikací jsou označeny písmenem B, bez modifikace (méně přesné) písmenem X.  
PN - Parkinsonova nemoc, RSM - roztroušená skleróza mozkomíšní**

#### 4.6 Diskuze

Uvedenou studií jsme se snažili odpovědět, zda je možné v diagnostice PN užít testu OMT, který se vyznačuje vysokou senzitivitou pro záchyt anosmie a je tak vhodný ke screeningu těžkých čichových poruch. Do studie jsme zařadili nejen zdravé osoby, ale také pacienty s poruchou čichu různé etiologie a s neurologickým onemocněním. Výsledky potvrdily statisticky významně nižší bodové zisky u osob s PN nejen ve srovnání se zdravými osobami, ale i ve srovnání s osobami trpícími jiným neurologickým onemocněním. Výsledek

testu MMSE se přitom u pacientů s jiným neurologickým onemocněním od osob s PN významně neliší. Výsledky čichových testů naší studie jsou zcela v soulase s ostatními studiemi zaměřenými na čich u pacientů s PN (Doty RL et al. 1995, Serby M et al. 1985, Ward CD et al. 1983). Výsledky jsou v korelaci s testem Sniffin' Sticks (identifikace), které také dokládají nižší bodové zisky u osob s PN ve srovnání se zdravými a s pacienty s jiným neurologickým onemocněním. Pomocí testu Sniffin' Sticks prováděli vyšetření u parkinsonských syndromů autoři Müller A et al. (2002). Osoby s PN získaly statisticky významně nižší bodové zisky než pacienti s jiným parkinsonským syndromem.

Výsledky testu OMT osob s PN však nebyly významně odlišné od pacientů s porážkovou a povirovou poruchou čichu, lišily se však od osob se sinonazálním onemocněním. Přesto, že většina studií jednoznačně prokazuje horší čichové schopnosti u osob s PN a doporučuje tak použití čichových testů k diagnostice (Doty RL et al. 1992 (a), Hawkes CH et al. 1997), lze nalézt také kritické ohlasy. McKinnon JH et al. (2007) ve svém příspěvku zpochybňují použití čichových testů v diagnostice tohoto onemocnění pro průměrnou specifitu a malou schopnost čichových testů odlišit PN od multisystémové atrofie (MSA). Autoři však podporují schopnost čichových testů v predikci rozvoje PN, což potvrzuje i nedávno uvedená studie Ponsena MM et al. (2009).

Odlišné výsledky osob s PN od ostatních s neurologickým onemocněním byly dosaženy jak testem Sniffin' Sticks, tak testem OMT. OMT přitom obsahuje pouze šest pachových látek proti 16 v testu Sniffin' Sticks. Zařazení většího množství pachových látek do čichových testů je spojeno s vyšší validitou testu. Čichový test UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test) proto zahrnuje celkem 40 pachových látek v nadprahových koncentracích. Validní výsledky testu OMT v naší studii lze vysvětlit dvěma způsoby. Jednak Test OMT se skládá ze dvou částí a fixy jsou tak pacientům předkládány dvakrát. V první části je vyšetřovaná osoba nucena spontánně

pojmenovat pachovou látku, ve druhé musí zvolit jeden ze čtyř z nabídnutých názvů pro předkládanou vůni. V testu Sniffin' Sticks volí vyšetřovaná osoba vždy jednu ze čtyř nabídnutých možností. Dále, v testu Sniffin' Sticks mají všechny obaly bílou barvu. V OMT jsou fixy barevně označeny tak, že barvy odpovídají vůním obsažených ve fixech (například černý fix voní lékořicí, žlutý citrónem atd.). V nabídnutých možnostech (tab. 3) jsme proto při tvorbě testu vždy respektovali barvu fixu a falešné názvy volili v souladu s nabízenou barvou (např. pro žlutý fix jsou falešné názvy banán, jablko a ananas). Přesto, že byla provedena studie, která vyloučila vliv barvy na záchyt anosmie testem OMT (Vodička J et Pellant A 2006), nelze vliv barev fixů na výsledek čichového testu zcela vyloučit. U osob s PN jsou poruchy barevného vidění popisovány (Price MJ et al. 1992). Jako časný příznak PN s abnormálním chováním v REM spánku (RBD) uvádějí ve své studii Postuma RB et al. (2006) poruchy barevného vidění, konkrétně schopnost diskriminace barev. To znamená, že pacienti s PN mohli být v testu OMT znevýhodněni pro horší schopnost posoudit barvu jednotlivých fixů a přiřadit k nim správný název pro pachovou látku. Jsou však také studie, které zhoršení diskriminace barev u PN popírají (Veselá O et al. 2001).

Celkem 18 osob (60%) s PN udalo subjektivně normální čich. U pěti z nich (28%) však bylo skóre OMT pět a méně bodů, což ukazuje na výraznou poruchu čichu. Normální čich v testu OMT byl pouze u jednoho pacienta. U těch pacientů s PN, kteří udali hyposmii (12 osob), získalo pět a méně bodů dokonce 67% z nich (8 osob). Výsledek odpovídá literárním údajům, dle kterých si pouze část pacientů poruchu čichu uvědomuje (Doty RL et al. 1988). Zhoršení funkce čichového analyzátoru může být preklinickou známkou PN.

Další skupinou neurologických nemocných v našem souboru byli pacienti s RSM. Výsledky této skupiny se nelišily od zdravých osob (shodný medián v testu OMT). Tento výsledek je ve shodě se studiemi, které poruchu čichu u tohoto onemocnění neprokázaly (Ansari KA 1976, Kesslak JP et al. 1988).

V obou studiích ovšem autoři nesledovali lokalizaci demyelinizace v mozku. Vztah čichových schopností k lokalizaci demyelinizace v subtemporální a subfrontální oblasti prokázali Doty RL et al. (1999). V našem souboru pouze jeden pacient s RSM získal pět a méně bodů poukazující na vážnou poruchu čichu.

Z výsledků obou čichových testů je patrné, že nejnižší bodový zisk získaly osoby s poúrazovou poruchou čichu (medián tři v testu OMT a čtyři v testu Sniffin' Stick). Tento výsledek je ve shodě s literárními údaji (Deems DA et al. 1991, Jafek BW et al. 2000), které popisují u posttraumatické etiologie poruchy čichu závažnější než u ostatních příčin (sinonazální, povirové a další etiologie).

Jsme si vědomi určitých omezení výsledků naší studie z následujících důvodů. Jednak se nám nepodařilo zajistit skupinu zdravých osob a skupinu osob s jiným neurologickým onemocněním věkově shodnou, jakou byla skupina pacientů s PN. Horší čichové schopnosti u starších osob jsou prokázány v mnoha studiích (Doty RL et al. 1984, Hummel T et al. 1997, Vodička J et al. 2007b). Věkové rozdíly mezi skupinami našeho souboru však nebyly velké (tab. 1). Dále, skupina osob s jiným neurologickým onemocněním představuje velmi nesourodou skupinu. Cílem však bylo použít čichové testy obecně u neurologických nemocných. Konečně, vliv na výsledek čichových testů má také kognitivní funkce vyšetřovaných osob. Pacienti s PN sice získaly nižší bodové hodnocení testem MMSE, rozdíl proti skupině ostatních neurologických nemocných však nebyl statisticky významný, na rozdíl od výsledků testů olfaktometrie.

Na základě uvedené studie tak lze uzavřít, že oba čichové testy (OMT a Sniffin' Sticks) je možné využít k doplnění diagnostiky PN. U osob s tímto onemocněním jsou bodové zisky nižší. Je nutné si však uvědomit, že porucha čichu není specifický symptom pro PN a také, že ne všechny osoby s tímto onemocněním musí poruchu čichu mít. OMT se tak nabízí k zhodnocení čichu



v neurologické praxi, nemůže však sloužit k odlišení různé etiologie poruch čichu.

#### **4.7 Závěry a zhodnocení**

Výsledky potvrdily statisticky významně nižší bodové zisky u osob s PN nejen ve srovnání se zdravými osobami, ale i ve srovnání s osobami trpícími jiným neurologickým onemocněním. Výsledky jsou v korelaci s testem Sniffin' Sticks (identifikace), které také dokládají nižší bodové zisky u osob s PN ve srovnání se zdravými a s pacienty s jiným neurologickým onemocněním. Výsledky testu OMT osob s PN však nebyly významně odlišné od pacientů s poúrazovou a povirovou poruchou čichu.

V této studii jsme potvrdili naši hypotézu, že pacienti s PN získají nižší bodové zisky v OMT oproti pacientům s jiným neurologickým onemocněním. Lze tedy shrnout, že OMT lze použít k diagnostice poruch čichu u PN.

Dále jsme potvrdili hypotézu, že na základě výsledků čichových testů OMT a Sniffin' Sticks se neodliší pacienti s PN od pacientů s poruchou čichu vzniklou na podkladě jiné etiologie. OMT tak nelze použít k odlišení etiologie poruch čichu.

## 5. Studie 2: Nový test libosti vůně u Parkinsonovy nemoci

### *New test of odor pleasantness in Parkinson's disease*

#### 5.1 Úvod

PN je charakterizována jako systémové onemocnění s různými motorickými (bradykineze, akineze, klidový tremor, rigidita, posturální instabilita) a nemotorickými symptomy. K nemotorickým symptomům patří zejména autonomní poruchy, kognitivní postižení, psychiatrické symptomy a senzorické dysfunkce (zrakové, čichové, somatosenzorické) (Bodis-Wollner I 1990, Doty RL et al. 1991, Ferrer I 2011, Jörg J et Gerhard H 1987). Motorické symptomy PN vznikají v důsledku ztráty dopaminergních neuronů v substantia nigra pars compacta mezencefala, což způsobuje snížení dopaminu ve striatu. To je doprovázeno adaptivními změnami v globus pallidus (vnitřním i zevním), subthalamu, substantia nigra pars reticulata a thalamu. Tyto degenerativní změny doprovázené depozity  $\alpha$ -synukleinu v neuronech se však nacházejí i v jiných oblastech mozku. Postižení bulbus olfactorius, nucleus olfactorius anterior a limbického rhinencephalon vedou k příznakům hyposmie již v časných stádiích PN (Ferrer I 2011). Patogeneze čichové dysfunkce u PN je však multifaktoriální. Čichová dysfunkce není z větší části důsledkem patologie pouze v bulbus olfactorius, ale také v jiných částech mozku spojených s cholinergní, serotoninergní a noradrenergní funkcí (Doty RL 2012). Čichový deficit u PN je v literatuře opakovaně prokázán. Čichová dysfunkce spočívá jednak v poruchách čichové detekce (Ansari KA et Johnson A 1975, Bohnen NI et al. 2010, Hudry J et al. 2003, Murofushi T et al. 1991, Quinn NP et al. 1987), diskriminace (Bohnen NI et al. 2010, Hudry J et al. 2003, Ward CD et al. 1983), identifikace (Bohnen NI et al. 2010, Doty RL et al. 1988, Hudry J et al. 2003) a čichové paměti (Bohnen NI et al. 2010, Hudry J et al. 2003). Symptomy čichové dysfunkce mohou předcházet motorické symptomy PN o několik let (Bohnen NI et al. 2008, Doty RL 2012, Haehner A et al. 2007).

Identifikace odorantů zahrnuje čichové rozpoznávání a porovnávání s předchozí zkušeností, na které se podílí hipokampus. Zásadní roli zde hraje pracovní paměť, zpracovávání informací a jejich konzolidace. Hipokampus je však stejně důležitý také pro čichovou diskriminaci (Bohnen NI et al. 2010). Čichovou diskriminaci také ovlivňuje amygdala, která se účastní emočního zpracovávání (Bohnen NI et al. 2008). Selektivní hyposmie u PN je však více spojena s hipokampální dopaminergní aktivitou než s poruchami jiných mozkových oblastí (amygdala, ventrální striatum) (Bohnen NI et al. 2008).

Hudry J et al. (2003) jako první hodnotili aspekty čichového rozpoznávání u PN. Současně vyšetřovali u pacientů intenzitu vůně, znalost vůně, libost vůně a posouzení poživatelnosti. Výsledky jejich studie ukázaly postižení všech těchto čtyř čichových parametrů u pacientů s PN.

Studie Sienkiewicz-Jarosze et al. (2005) ukazuje, že dopaminergní transmise v bazálních gangliích je zapojena do zpracovávání příjemných a nepříjemných stimulů. Hodnocení čichu může být v některých situacích obtížné, např. u pacientů s demencí anebo u pacientů z odlišných kulturních prostředí. Čichové testy (např. UPSIT, Sniffin' Sticks část identifikace) jsou často založeny na čichové identifikaci a vyžadují tak určitou úroveň kognitivních schopností. Proto posouzení libosti vůně může i u pacientů s kognitivním deficitem přispět ke správnému zhodnocení čichových funkcí u PN.

Z výše uvedeného důvodu jsme se rozhodli zavést náš Nový test libosti vůně (NTLV) u pacientů s PN. NTLV hodnotí libost (požitek) čichových stimulantů. Tento test by mohl být vhodný zejména pro pacienty s kognitivním postižením. Původní Test libosti vůně (Test of odor pleasantness, TOP), z kterého náš nový test vychází, testuje 14 odorantů a má podobné charakteristiky jako jiné čichové testy (Vodička J et al. 2010).

## **5.2 Cíle studie**

1. Cílem naší studie bylo vyšetřit libost čichových stimulantů u pacientů s PN pomocí Nového testu libosti vůně (NTLV) a posoudit vhodnost jeho užití.
2. Dalším cílem bylo porovnat výsledky NTLV se standardizovanými čichovými testy - Sniffin' Sticks (část identifikace) a Odorized Marker Test (OMT) a zhodnotit jeho validitu u pacientů s PN.
3. Přídatným cílem naší studie bylo zjistit korelaci mezi náladou a výsledky NTLV mezi skupinou pacientů s PN a zdravou skupinou.

## **5.3 Hypotézy**

1. NTLV je vhodný k vyšetření čichových funkcí u pacientů s PN.
2. NTLV poskytuje validní výsledky v hodnocení čichových funkcí u pacientů s PN v porovnání se standardizovanými čichovými testy - Sniffin' Sticks (část identifikace) a Odorized Marker Test (OMT).

## **5.4 Metody**

### **Předběžná studie**

V předběžné studii jsme vyšetřili pomocí testu NTLV 83 zdravých osob (z toho 58 žen) ve věku mezi 61-95 let (průměrný věk 74,4 let).

Naším cílem bylo identifikovat nejčastěji vybraný typ libosti vůně pro každý odorant z NTLV u zdravých osob ve věku 61 a více let. Jednotlivé odoranty použité v NTLV jsou uvedeny v Tab. 1. Vyšetřovací postup je uveden níže.

### **Hlavní studie**

Všichni pacienti s PN zařazení do studie splnili diagnostická kritéria PN podle United Kingdom's Parkinson's Disease Society Brain Bank. Vyšetřili jsme 30 pacientů s PN (15 žen a 15 mužů) s průměrným věkem 71,1 let (v rozmezí

55-81 let) a 31 zdravých osob (20 žen a 11 mužů) s průměrným věkem 68 let (v rozmezí 39-89 let). Pacienti s PN byli vybráni ve spolupráci s Neurologickou klinikou a Otorinolaryngologickou klinikou hlavy a krku Pardubické krajské nemocnice a.s. Všichni pacienti zařazení do studie podepsali informovaný souhlas. Studie splnila požadavky Helsinské deklarace a byla schválena etickou komisí Pardubické nemocnice.

Vyšetření pacientů trvalo obvykle 30-40 minut a probíhalo v tiché a klimatizované místnosti. Sezení bylo rozděleno na tři části.

V první části byli účastníci studie dotazováni na anamnézu, negativní zdravotní návyky (jako kouření, pití alkoholu), pracovní prostředí, chronicky užívanou medikaci, nemoci a eventuální čichové poruchy, které prodělali. Dále byli dotazováni, aby subjektivně zhodnotili pomocí vizuální analogové škály (VAS) svůj čich, chuť, nosní průchodnost a náladové rozpoložení.

Čichové testy byly provedeny v druhé části sezení. Pro účely naší studie jsme použili ke zhodnocení čichu NTOP, Sniffin' Sticks test (část identifikace, 16 položek) a OMT.

NTOV sestává z 32 odorantů (viz tab. 1) v podobě fixů. Vyšetřovaný zařazuje každý odorant do jedné kategorie: příjemná, neutrální, nepříjemná nebo zapáchající. Za každou odpověď, která se shodovala s odpovědí zdravých osob z předběžné studie byl přidělen 1 bod. Celkové skóre je dáno součtem všech bodů.

Sniffin' Sticks test (část identifikace) obsahuje 16 fixů s příslušnými odoranty. Účastníci mají možnost vybrat ze 4 nabízených možností jednu správnou vůni. Za každou správnou odpověď je přidělen 1 bod. Tento test popsali Hummel T et al. (1997).

OMT používá 6 fixů s příslušnými odoranty a má 2 části. V první části účastníci spontánně určují příslušnou vůni. Ve druhé části musí příslušnou

vůni vybrat ze 4 nabízených možností. Za každou správnou odpověď obdrží 1 bod. Tento test popsali Vodička J et al. (2007a).

Třetí část sezení spočívala v hodnocení kognitivních funkcí pomocí Mental State Examination Test (MMSE) (Folstein MF et al. 1975) a testu hodin (Clock Drawing test, CDT) (Shulman KI et al. 1993).

Nakonec byl každý účastník dotázán, aby zhodnotil podle svého subjektivního pocitu, který z vyšetřovaných čichových testů byl pro něho nejpříjemnější.

### **Statistické zpracování dat**

Všechna data byla zpracovávána pomocí NCSS software se statistickou analýzou NCSS9 a a pomocí programu STATISTIKA 12.0. Kvalitativní parametry byly analyzovány pomocí  $\chi^2$  testu, Pearsonova chi-square nebo Fisherova testu pravděpodobnosti, zatímco Studentův t-test a Mannův-Whitneyův U test (pro neparametrická data) byl použit pro meziskupinové porovnání čichových testů.

### **5.5 Výsledky**

Pacienti s PN udávali, že jejich čich byl normální v 18 případech, zhoršený v 10 případech a ztracený ve 2 případech. Zdravé osoby udávaly normální čich ve 24 případech a zhoršený čich v 7 případech. Mezi pacienty s PN a zdravými osobami nebyly žádné statisticky signifikantní rozdíly ve věku ( $p=0,24$ ), v subjektivním hodnocení čichu na VAS ( $p=0,17$ ), subjektivním hodnocení nosní průchodnosti na VAS ( $p=0,89$ ), ve výsledcích MMSE ( $p=0,32$ ), úrovni vzdělání ( $p=0,25$ ) a kouření ( $p=0,23$ ).

Statisticky signifikantní pozitivní korelace byly zjištěny u pacientů s PN mezi subjektivním hodnocením čichu škálované na VAS a všemi třemi čichovými testy (Tab. 2). U zdravých osob tato korelace zjištěna nebyla.

**Tab. 1. Substance odorantů a jejich kategorie**

položka	substance	koncentrace	ředění	výrobce	kategorie
1	rumové aroma	100		AROO s.r.o.	příjemná
2	ananasové aroma	100		AROO s.r.o.	příjemná
3	rybí aroma	100		Aroma a.s.	zapáchající
4	babirusy celebeské	100		Aroma a.s.	příjemná
5	k. propylová	100	d.v. 1:25		zapáchající
6	mandlové aroma	100		Dr. Oetker	příjemná
7	butenol-1	100	d. v. 1:25		zapáchající
8	k. mravenčí	98	d. v. 1:25		neutrální
9	citronové aroma	100		AROO s.r.o.	příjemná
10	třešňové aroma	100		AROO s.r.o.	příjemná
11	k. valerová	100	d. v. 1:100	BASF	zapáchající
12	k. olejová	100		Chemapol	zapáchající
13	kokosové aroma	100		Kovandovi	příjemná
14	destilovaná voda	100			neutrální
15	vanilkové aroma	100		AROO s.r.o.	příjemná
16	motorová nafta	100		OMV	zapáchající
17	valeraldehyde	97	d. v. 1:125		zapáchající
18	Elvie parfém	100		Avon	příjemná
19	k. kaprylová	100			zapáchající
20	k. octová	100	d. v. 1:4		zapáchající
21	jelení aroma	100		Aroma a.s.	příjemná
22	cyklohexanon	100	d. v. 1:1	Apolda	zapáchající
23	propylenglykol	100	d. v. 1:1	Gemed	neutrální
24	k. N- kapronová	100	d. v. 1:4	Reachim	zapáchající
25	Vivien de saixe parfém	100		NO II	příjemná
26	k. pelargonová	100	d. v. 1:5		zapáchající
27	kočičí aroma	100		Aroma a.s.	zapáchající
28	pižmové aroma	100		Aroma a.s.	zapáchající
29	jahodové aroma	100		AROO s.r.o.	příjemná
30	ethylether acetát	100		Penta	zapáchající
31	ethylpropionát	100	d. v. 1:20	Lachema NP Brno	zapáchající
32	benzaldehyde	100	d. v. 1:100		zapáchající

Vysvětlivky: d.v.- destilovaná voda, k.-kyselina

**Tab. 2.** Korelace subjektivního hodnocení čichu škálované na VAS a čichových testů u pacientů s PN ( $p < 0,05$ ),  $n = 30$

	VAS	NTOP	Sniffin' Sticks	OMT
VAS	1.00	0.43	0.56	0.40
NTOP	0.43	1.00	0.60	0.61
Sniffin' Sticks	0.56	0.60	1.00	0.69
OMT	0.40	0.61	0.69	1.00

Vysvětlivky: VAS-vizuální analogová škála, NTOP-Nový test libosti vůně, OMT-Test parfémovaných fixů

Dále jsme zjistili negativní korelaci mezi MMSE a CDT testy ( $r = -0,66$ ). Počet osob hodnocených pomocí MMSE a CDT byl 56 (28/28 subjektů), neboť 2 subjekty z každé skupiny nebyly ochotni se této části vyšetření zúčastnit.

Tabulka 3 znázorňuje korelace mezi 3 čichovými testy použitými v naší studii. U všech subjektů (60 osob) byl korelační koeficient ( $r$ ) vyšší než 0,25 na hladině významnosti 0,05, což ukazuje na signifikantní vzájemnou korelaci mezi všemi 3 čichovými testy (NTOP, Sniffin' Sticks test (část identifikace) a OMT). Grafy 1, 2 a 3 ukazují porovnání výsledků bodového hodnocení ve všech 3 čichových testech mezi pacienty s PN a kontrolní zdravou skupinou.

**Tab. 3. Korelace čichových testů ( $p < 0,05$ ),  $n = 60$**

	TOP	Sniffin' Sticks	OMT
NTOP	1	0.51	0.47
Sniffin' Sticks	0.51	1	0.50
OMT	0.47	0.50	1

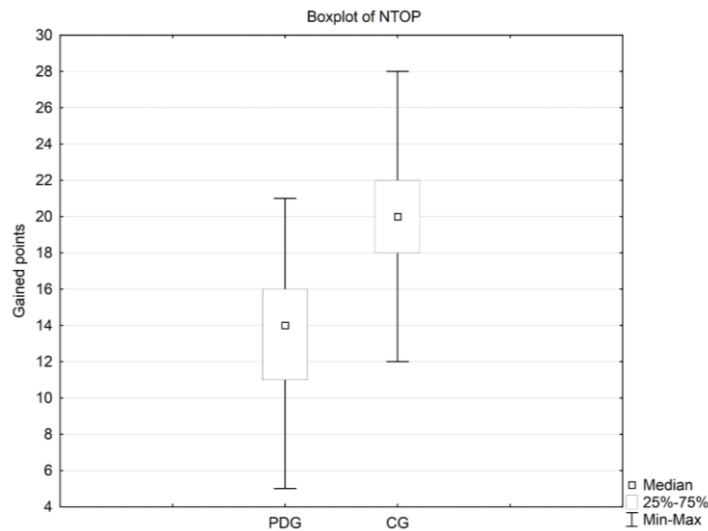
Vysvětlivky: VAS-vizuální analogová škála, NTOP-Nový test libosti vůně, OMT-Test parfémovaných fixů

Mannův-Whitneyův U test byl použit k analýze rozdílů výsledků v čichových testech mezi pacienty s PN a zdravými kontrolami. Zjistili jsme signifikantní rozdíl pro každý ze tří čichových testů: NTLV ( $p < 0,001$ ), Sniffin' Sticks ( $p < 0,02$ ) a OMT ( $p < 0,001$ ). Pacienti s PN měli signifikantní postižení čichové identifikace a libosti vůně v porovnání se zdravou skupinou.

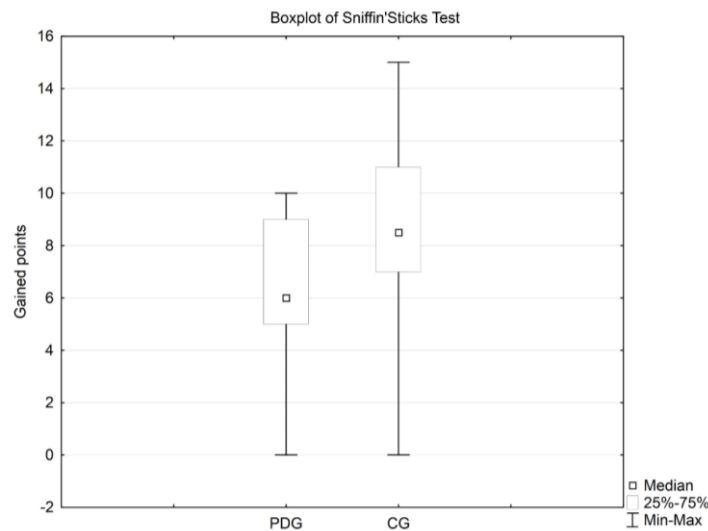


Korelace mezi náladou (hodnocenou na VAS) a výsledky NTLV nebyly statisticky signifikantní pro žádnou skupinu (PN s  $r=-0,14$  a zdravá skupina s  $r=-0,27$ ).

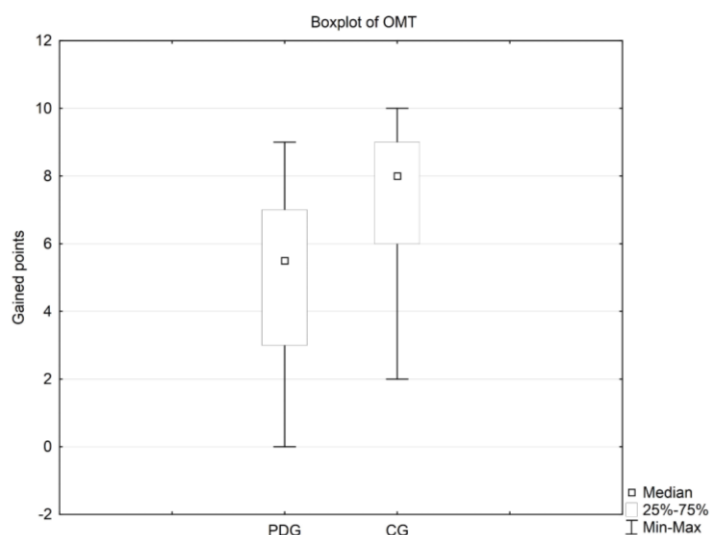
NTLV preferovalo celkem 55% subjektů, přičemž preference byla výraznější ve skupině pacientů s PN (65%).



**Graf 1. Krabicový graf výsledků NTLV ve skupině pacientů s PN (PDG, n=30) a zdravých kontrol (CG, n=30), svislá osa-získané body**



**Graf 2. Krabicový graf výsledků Sniffin' Sticks (část identifikace) ve skupině pacientů s PN (PDG, n=30) a zdravých kontrol (CG, n=30), svislá osa-získané body**



**Graf 3. Krabicový graf výsledků OMT ve skupině pacientů s PN (PDG, n=30) a zdravých kontrol (CG, n=30), svislá osa- získané body**

## 5.6 Diskuze

První, kdo se zabýval konceptem měření libosti vůně odoratů byl Henion KE (1971). Poté následovali Moskowitz HR et al. (1974) a Doty RL (1975). Cílem Dotyho studie bylo vyšetřit vztah mezi fyzickou koncentrací (soustředěním) a vnímanou intenzitou a libostí vůně rozličných odorantů. K tomu účelu byla posuzována emoční složka subjektu na vybraný odorant. V případě zjištěné libosti byla přidělena pozitivní číslice a v případě nelibosti negativní číslice. Při neutrálním hodnocení byla přidělena nula. Výsledky této studie ukázaly, že libost čichových stimulů kolísá s fyzickou koncentrací subjektu, a že libost a intenzita vůně jsou pro některé odoranty úzce spjaté s psychologickou složkou subjektu. Distel H et al. (1999) použili škálu hodnocení libosti vůně podobnou té, které vyšetřovali Doty RL et al. (1975). Libost vůně byla hodnocena na 11ti bodové škále v rozsahu od -5 (velmi nepříjemná) přes 0 (neutrální) po +5 (příjemná). Prvně popsání škálování libosti vůně u PN prezentovali Hudry J et al. (2003) u 24 pacientů s PN a 24 zdravých kontrol. V jejich studii bylo hodnoceno 12 odorantů na základě intenzity vůně, libosti, známosti vůně a požitelnosti pomocí lineární škály číslované od 1 do 10. Výsledky ukázaly těžké postižení čichových funkcí u PN ve všech hodnocených parametrech.

V naší studii jsme vyšetřovali libost 32 odorantů na asymetrické škále (příjemná, neutrální, nepříjemná, velmi nepříjemná). Abychom zajistili, aby se vyšetřované osoby zaměřily pouze na hodnocení libosti vůně odorantů, nevyšetřovali jsme další čichové parametry (intenzitu, známost vůně, požitelnost). NTLV vychází z TOP, ve kterém se vyšetřuje 14 odorantů. TOP byl vytvořen na Oddělení analytické chemie Fakulty chemicko-technologické Univerzity Pardubice. Čtrnáct fixů bylo plněno různými substancemi (Vodička J et al. 2010). Při vývoji NTLV jsme pečlivě volili odorant tak, aby byla zajištěna rovnováha mezi příjemnými, neutrálními, nepříjemnými a trigeminálními stimulanty. Odoranty byly vybrány na základě empirické zkušenosti chemiků, kteří poskytli odborný posudek na libost stimulantů.

Čichovou diskriminaci a identifikaci náš NTLV nevyšetřuje. Jsou to dva úkoly, ve kterých jsou zapojeny percepční a kognitivní procesy a které jsou závislé na stavu krátkodobé paměti subjektu. Diskriminace a identifikace v běžných čichových testech může být ovlivněna přítomností skupin osob s paměťovým postižením, např. senioři, ale také děti a adolescenti, kteří jsou méně obeznámeni s odoranty (Zucco GM et al. 2014). Omezení ve vyšetření čichové diskriminace a identifikace může být přítomno také ve skupině pacientů s PN. Diskriminace čichu může zahrnovat detekci rozdílů v libosti, intenzitě a kvalitě odorantu, zatímco identifikace je ještě náročnější úkol, neboť vyžaduje intaktní rozlišovací schopnosti, protože prezentovaný odorant musí být rozpoznán. Jestliže je odorant rozpoznán, ukládá se informace o něm do sémantické paměti. To vyžaduje znalosti o verbálních kategoriích a významu slov, aby byl správně zařazen a informace o něm mohla být kdykoli znovu použita. (Zucco GM et al. 2014). Proto testy čichové identifikace mohou být pro pacienty s PN obtížnější než testy zaměřující se pouze na libost odorantu. Tento poznatek se ve shodě s výsledky naší studie. NTLV preferovalo celkem 55% subjektů. Tato preference byla výraznější ve skupině pacientů s PN (65%). Tento výsledek můžeme vysvětlit tím, že test libosti vůně je snazší než testy vyžadující identifikaci odorantů podle jména.

Výsledky testů NTLV, Sniffin' Sticks a OMT ukázaly signifikantní vzájemnou korelaci. NTLV byl tak porovnatelný v hodnocení čichových funkcí s dalšími dvěma čichovými testy. Výsledky u pacientů s PN ukázaly signifikantní postižení čichových funkcí v porovnání se zdravou skupinou. Výsledky naší studie podporují studii prezentovanou Hudry J et al. (2003), kteří zjistili, že hodnocená libost odorantů byla ve skupině pacientů s PN zhoršená.

V naší studii jsme použili čtyřbodovou hodnotící škálu. Subjekty měly za úkol klasifikovat odoranty buď jako příjemné, neutrální, nepříjemné nebo zapáchající. Naším cílem bylo, aby metodika vyšetření libosti byla jednoduchá a zároveň dostatečná na posouzení rozdílů libosti. Naše výsledky ukázaly, že pacienti s PN měli nižší skóre hodnocené libosti odorantů.

Kromě toho jsme zjistili lehce negativní korelaci (statisticky nevýznamnou) mezi náladou a výsledky NTLV ve skupině pacientů s PN i u zdravých kontrol. Tyto výsledky stojí v protikladu k výsledkům studie Mayer JD et Bremer D (1985), ve které byla zjištěna mírná pozitivní korelace mezi náladou a výsledky kognitivních a motorických úloh.

Libost chuti byla také hodnocena, ale nebyly zjištěny žádné rozdíly mezi pacienty s PN a kontrolní skupinou. Sienkiewicz-Jarosz H et al. (2005, 2013) ve svých studiích také neprokázali asociaci PN a poruchy chuti na příjemné a nepříjemné stimuly.

NTLV je vhodná metoda ke screeningu čichových poruch. Většina pacientů s PN tento test preferovala nad ostatními čichovými testy. NTLV je snazší pro pacienty, protože nevyžaduje identifikaci odorantů podle jména. Může být proto použit i u starších osob.

## **5.7 Závěry a zhodnocení**

Při vyšetření pomocí NTLV jsme zjistili, že pacienti s PN měli nižší skóre hodnocené libosti odorantů oproti zdravé skupině.

Výsledky testů NTLV, Sniffin' Sticks a OMT ukázaly signifikantní vzájemnou korelaci. NTLV byl srovnatelný v hodnocení čichových funkcí s testy Sniffin' Sticks a OMT. Naše výsledky prokazují signifikantní postižení čichových funkcí u pacientů s PN v porovnání se zdravou skupinou.

Korelace mezi náladou (hodnocenou na VAS) a výsledky NTLV nebyly statisticky signifikantní u skupiny pacientů s PN ani u skupiny zdravých kontrol.

Náš test NTLV, na rozdíl od Sniffin' Sticks a OMT, preferovalo celkem 55% subjektů, přičemž preference byla výraznější ve skupině pacientů s PN (65%).

V této studii jsme potvrdili naši hypotézu, že NTLV je vhodný k vyšetření čichových funkcí u pacientů s PN.

Dále jsme potvrdili hypotézu, že NTLV poskytuje validní výsledky týkajících hodnocení čichových funkcí u pacientů s PN v porovnání se standardizovanými čichovými testy Sniffin' Sticks (část identifikace) a OMT.

## **6. Studie 3: Změny retiny se nepodílejí na vzniku zrakových halucinací u Parkinsonovy nemoci**

*Changes of retina are not involved in the genesis of visual hallucinations in Parkinson's disease*

### **6.1 Úvod**

PN je pomalu progredující neurodegenerativní onemocnění charakterizované četnými motorickými a nemotorickými symptomy. Hlavní motorické symptomy (bradykineze, rigidita, klidový tremor a posturální instabilita) se rozvíjejí z důvodu nedostatku dopaminu ve striatu bazálních ganglií. Stupeň dopaminergní deficiencie koreluje s délkou nemoci a progresí motorických symptomů (Jellinger KA 2012). PN je spojena se širokým spektrem nemotorických symptomů: vegetativní dysfunkce, spánkové poruchy, deprese, kognitivní dysfunkce, psychóza a senzorické poruchy. Typickým znakem psychotického syndromu u PN jsou zrakové halucinace, které se vyvíjejí asi u 30 až 60% pacientů (Goetz CG et al. 2011, Huot P et al. 2010). Jejich prevalence se zvyšuje v průběhu nemoci (Barnes J et David AS 2001).

Přesná patogeneze zrakových halucinací u PN není známa. Mohou být indukovány dopaminergními léky, ale mohou se také vyvinout jako přirozený symptom PN. V patogenezi halucinací se zvažují jak periferní (retinální dysfunkce) tak centrální mechanismy (zejména dysfunkce na úrovni asociační kůry). (Barnes J et David AS 2001, Goetz CG et al. 2011)

V retině jsou přítomny dopaminergní amakrinní buňky, které se považují za možný patogenetický mechanismus retinální dysfunkce (Gleason E 2012). Amakrinní buňky ovlivňují synapse ve všech vrstvách sítnice a podílí se tak na vzniku fotopického a skotopického vidění (Archibald NK et al. 2009). Retinální dysfunkce tak může ovlivňovat vznik zrakového obrazu a způsobovat jeho poruchy (Archibald NK et al. 2009, Fénelon G et al. 2000, Gleason E 2012,

Tian T et al. 2011). Následně se mohou objevit morfologické změny jednotlivých vrstev sítnice.

Strukturální změny sítnice mohou být zobrazeny pomocí optické koherenční tomografie (OCT). Jedná se o neinvazivní zobrazení sítnicové struktury v mikrometrovém rozlišení.

Předpokládáme, že z důvodu dysfunkce dopaminergních amakrinních buněk v sítnici dochází k funkčním a strukturálním změnám, které vedou k signifikantní redukci tloušťky RNFL a makulární tloušťky a makulárního objemu u pacientů s PN se zrakovými halucinacemi (PNH+) v porovnání s pacienty s PN bez zrakových halucinací (ZH-). Takové výsledky by mohly podpořit účast sítnice na vzniku zrakových halucinací.

## **6.2 Cíle studie**

1. Cílem naší studie bylo zjistit, zda pacienti s Parkinsonovou nemocí a zrakovými halucinacemi (PNH+) mají strukturální změny sítnice zjistitelné pomocí optické koherenční tomografie (OCT) v porovnání s pacienty s Parkinsonovou nemocí bez zrakových halucinací (PNH-).

2. Dalším cílem bylo zjistit, zda u pacientů s Parkinsonovou nemocí a zrakovými halucinacemi (PNH+) jsou přítomné funkční změny sítnice vyšetřené pomocí 2,5% kontrastní senzitivity v porovnání s pacienty s Parkinsonovou nemocí bez zrakových halucinací (PNH-).

## **6.3 Hypotézy**

1. Pacienti s Parkinsonovou nemocí a zrakovými halucinacemi (PNH+) mají přítomné strukturální změny sítnice zjistitelné pomocí optické koherenční tomografie (OCT) ve srovnání s pacienty s Parkinsonovou nemocí bez zrakových halucinací (PNH-).

2. U pacientů s Parkinsonovou nemocí a zrakovými halucinacemi (PNH+) jsou přítomné funkční změny sítnice vyšetřené pomocí 2,5% kontrastní

senzitivity v porovnání s pacienty s Parkinsonovou nemocí bez zrakových halucinací (PNH-).

3. Přítomné strukturální a funkční změny sítnice u pacientů s Parkinsonovou nemocí a zrakovými halucinacemi (PNH+) se podílejí na patogenezi zrakových halucinací u Parkinsonovy nemoci.

## **6.4 Metody**

Všichni pacienti s diagnózou PN, kteří navštěvovali Neurologickou kliniku Pardubické krajské nemocnice a.s. v období od května 2011 do května 2012, byly zavzati do předběžného výběru do studie. K účasti ve studii byly pozváni všichni pacienti se sudých pořadových číslem z abecedně řazeného jmenného seznamu 164 pacientů. 11 pacientů účast ve studii odmítla. Do studie tak bylo zařazeno 71 pacientů. Studie byla schválena místní etickou komisí a všichni pacienti podepsali informovaný souhlas se studií.

Všichni pacienti splnili diagnostická kritéria PN podle United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (Gelb DJ et al. 1999). Vylučovacími kritérii ve studii byla anamnéza onemocnění centrálního nervového systému jiná než Parkinsonova nemoc, zánětlivé postižení oka v posledních 3 měsících před vstupem do studie, anamnéza optické neuritidy a jakékoli další vitreoretinální patologie (nejčastěji glaukom, diabetická retinopatie, věkově podmíněná makulární degenerace). Těmito kritérii neprošlo 19 pacientů. Do studie tak nakonec vstoupilo 52 pacientů s PN, z toho 18 pacientů se zrakovými halucinacemi a 34 pacientů bez zrakových halucinací.

Od všech pacientů byla získána anamnestická data (zejm. věk, začátek příznaků PN, délka trvání nemoci). Všichni pacienti byli vyšetřeni pomocí motorické škály Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) - škála III v on stavu (Goetz CG et al. 2008). Dále jsme hodnotili kognitivní postižení pacientů pomocí Montreal Cognitive Assessment test (MoCA) (Gill DJ et al. 2008).



Pacienty s PN se zrakovými halucinacemi (PNH+) jsme definovali jako pacienty s opakovaným výskytem zrakových halucinací v posledních 2 letech, přičemž jejich závažnost vyžadovala trvalou antipsychotickou medikaci nebo významnou modifikaci antiparkinsonské medikace. Zrakové halucinace byly hodnoceny pomocí Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS), položky Halucinace a psychózy část I (Goetz CG et al. 2008). Četnost a typ halucinací byl hodnocen pomocí Rush Hallucination Inventory (Goetz CG et al. 2001, Goetz CG et al. 2010). Pacienty s PN bez zrakových halucinací (PNH-) jsme definovali jako pacienty bez anamnézy kteréhokoli typu halucinací.

Oční vyšetření zahrnovalo vyšetření zrakové ostrosti (100% kontrast), měření nitroočního tlaku a vyšetření fundu. K vyšetření OCT, které bylo provedeno s farmakologickou dilatací zornice, jsme použili přístroj Zeiss Stratus OCT Model 3000. Na obou očích jsme hodnotili průměrnou tloušťku RNFL, průměrnou makulární tloušťku a celkový makulární objem. Ke statistickému zpracování byly použity výsledky OCT z oka, které mělo vyšší kvalitu signálu.

Funkční parametr sítnice jsme hodnotili pomocí testu 2,5% kontrastní sensitivity (Lea Contrast Sensitivity Test). Pacienti byli vyšetřováni ze vzdálenosti 3m za standardního osvětlení (6500K) (Pieri V et al. 2000, Price MJ et al. 1992). Celkem jsme vyšetřili 15 pacientů PNH+ a 30 pacientů PNH-.

### **Statistické zpracování dat**

Ke statistické analýze dat jsme používali program Statsoft Statistika 10. Používali jsme Pearsonův korelační koeficient, jednovýběrový t-test, nezávislý dvouvýběrový t-test a párový t-test. U OCT jsme také provedli test-retest variabilitu a test pro korelaci opakovaného vyšetření. Ke zvýšení statistické významnosti jsme analyzovali 15 věkově, pohlavím a současně délkou nemoci spárovaných dvojic PNH+ a PNH+. Kontrolní skupina sestávala z 15 zdravých osob z 6. a 7. věkové dekády. Při hodnocení nízkokontrastní sensitivity jsme

analyzovali 8 věkově, pohlavím a stejnou zrakovou ostrostí spárovaných dvojic PNH+ a PNH-.

## 6.5 Výsledky

Vyšetřili jsme 18 pacientů PNH+ (10 mužů, 8 žen) a 34 pacientů PNH- (18 mužů, 16 žen). Průměrný věk PNH+ byl 71,8 let a PNH- 68 let. Průměrné trvání PN byl ve skupině PNH+ 10,2 let a ve skupině PNH- 7,5 let. Podrobněji tyto údaje uvádí Tab.1 a 2. U 16 pacientů PNH+ byly přítomny pouze zrakové halucinace, u 1 pacienta současně zrakové a sluchové halucinace a 1 pacient měl současně zrakové halucinace a bludy.

**Tab. 1. Demografická data**

	PDH+		PDH-	
	muži n=10	ženy n=8	muži n=18	ženy n=16
<b>průměrný věk (SD)</b>	69 (9,6)	74,6 (5,7)	67,6 (8,9)	68,3 (7,9)
<b>rozmezí (roky)</b>	52-83	65-81	43-80	49-79
<b>průměrná délka nemoci (SD)</b>	10,2 (4,2)	10,1 (5,1)	6,7 (3,5)	8,2 (4,4)
<b>rozmezí (roky)</b>	4-18	3-19	2-13	3-16

Vysvětlivky: PDH+ - skupina pacientů s Parkinsonovou nemocí se zrakovými halucinacemi, PDH- -skupina pacientů s Parkinsonovou nemocí bez halucinací, SD-směrodatná odchylka

**Tab. 2. Demografická data**

	párová PNH+		párová PNH-	
	muži n=9	ženy n=6	muži n=9	ženy n=6
<b>průměrný věk (SD)</b>	69,9 (9,7)	72,5 (4,9)	68,9 (6,1)	71,3 (4,6)
<b>rozmezí (roky)</b>	52-83	65-79	61-78	65-78
<b>průměrná délka nemoci (SD)</b>	9,3 (3,3)	9,5 (5,7)	8 (3,1)	8,2 (4,7)
<b>rozmezí (roky)</b>	4-14	3-19	4-13	3-15

Vysvětlivky: párová PDH+ - párová skupina pacientů s Parkinsonovou nemocí se zrakovými halucinacemi, párová PDH- -párová skupina pacientů s Parkinsonovou nemocí bez halucinací, SD-směrodatná odchylka, n-počet

Pacienti PNH+ měli delší délku trvání PN, vyšší motorické skóre v UPDRS a nižší skóre v MoCA v porovnání s pacienty PNH-. Nezjistili jsme žádné statisticky signifikantní rozdíly v tloušťce RNFL, makulární tloušťce ani v makulárním objemu mezi pacienty PNH+ a PNH- (viz Tab. 3).

Při srovnání 15 věkově, pohlavím a současně délkou nemoci spárovaných dvojic PNH+ a PNH+ jsme zjistili vyšší motorické skóre UPDRS u pacientů s PNH+ ( $p < 0,0001$ ). Nezjistili jsme však žádné statisticky signifikantní rozdíly v tloušťce RNFL, makulární tloušťce, makulárním objemu a také ve výsledcích MoCA skóre (viz Tab. 4).

U 8 věkově, pohlavím a se stejnou zrakovou ostroostí spárovaných párů PNH+ a PNH- jsme nezjistili žádný statisticky signifikantní rozdíl v 2.5% kontrastní senzitivitě. Průměrná hodnota v 2.5% kontrastní senzitivitě u pacientů PNH+ byla 0,39 (směrodatná odchylka 0,2) a u PNH- 0,23 (SD 0,21) při  $p = 0,23$ , CI (-0,13; 0,46).

**Tab. 3. Dvouvýběrový t-test pro populační průměr ve skupinách PNH+ a PNH-**

	<b>PNH+ n=18</b>	<b>PNH- n=34</b>	<b>t-test p-value</b>	<b>F-test p-value</b>
<b>věk (roky)</b>	71,5 (SD 8,39)	67,76 (SD 8,24)	0,13	0,89
<b>délka PN (roky)</b>	10,17 (SD 4,45)	7,12 (SD 4,02)	<b>0,02</b>	0,6
<b>RNFL (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	97,9 (SD 10,86)	97,85 (SD 10,64)	0,99	0,89
<b>macula T (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	249,96 (SD 18,21)	252,84 (SD 12,66)	0,51	0,07
<b>macula V (<math>\text{mm}^3</math>)</b>	6,85 (SD 0,45)	6,89 (SD 0,34)	0,67	0,18
<b>UPDRS</b>	28,06 (SD 9,85)	16,65 (SD 6,61)	<b><math>p &lt; 0,001</math></b>	0,05
<b>MoCA</b>	17,39 (SD 6,58)	21,35 (SD 3,27)	<b>0,01</b>	0,0006

Vysvětlivky: PDH+ - skupina pacientů s Parkinsonovou nemocí se zrakovými halucinacemi, PDH- -skupina pacientů s Parkinsonovou nemocí bez halucinací, SD-směrodatná odchylka, n-počet, RNFL-vrstva retinálních nervových vláken, macula T-tloušťka makuly, macula V-objem makuly, MoCA-Montreal Cognitive Assessment, UPDRS-Unified Parkinson's disease rating scale

Žádné statisticky signifikantní rozdíly v tloušťce RNFL, makulární tloušťce a makulárním objemu jsme nezjistili ani mezi skupinou pacientů s PN (společně PNH+ a PNH-) a zdravými osobami (viz Tab. 5).

## 6.6 Diskuze

Při vyšetřování pacientů s PN zjistili některé studie signifikantní rozdíly v tloušťce RNFL, v makulární tloušťce a makulárním objemu v porovnání se zdravými osobami (Altıntaş O et al. 2008, Hajee ME et al. 2009, Inzelberg R et al. 2004, Kirbas S et al. 2013, Moschos MM et al. 2011, La Morgia C et al. 2013). Přehledně jsou tyto výsledky uvedeny v Tab. 6. Nicméně, jiné studie tyto signifikantní rozdíly ve výše uvedených retinálních parametrech nezjistily (Aaker GD et al. 2010, Archibald NK et al. 2011).

Kontroverzní výsledky mohou být dány malým souborem, rozdílným výběrem subjektů nebo variabilitou citlivosti OCT přístrojů.

**Tab. 4. Párový dvouvýběrový t-test pro populační průměr ve skupinách PNH+ a PNH-**

	n=15	t-test p-value
<b>PNH+ věk (roky)</b>	70,93 (SD 8,02)	0,3
<b>PDH- věk (roky)</b>	69,87 (SD 5,5)	
<b>PNH+ délka nemoci (roky)</b>	9,4 (SD 4,24)	0,08
<b>PNH- délka nemoci (roky)</b>	8,07 (SD 3,67)	
<b>PNH+ RNFL (μm)</b>	96,79 (SD 11,11)	0,55
<b>PNH- RNFL (μm)</b>	93,94 (SD 12,94)	
<b>PNH+ macula T (μm)</b>	248,29 (SD 14,35)	0,09
<b>PNH- macula T (μm)</b>	256,35 (SD 12,02)	
<b>PNH+ macula V (mm<sup>3</sup>)</b>	6,81 (SD 0,32)	0,14
<b>PNH- macula V (mm<sup>3</sup>)</b>	6,99 (SD 0,32)	
<b>PNH+ UPDRS</b>	27,33 (SD 10,03)	<b>p&lt;0,0001</b>
<b>PNH-UPDRS</b>	14,4 (SD 5,37)	
<b>PNH+ MoCA</b>	18,4 (SD 6,65)	0,19
<b>PNH- MoCA</b>	21,47 (SD 3,31)	

Vysvětlivky: PDH+ - skupina pacientů s Parkinsonovou nemocí se zrakovými halucinacemi, PDH- -skupina pacientů s Parkinsonovou nemocí bez halucinací, SD-směrodatná odchylka, n-počet, RNFL-vrstva retinálních nervových vláken, macula T-tloušťka makuly, macula V-objem makuly, MoCA-Montreal Cognitive Assessment, UPDRS-Unified Parkinson's disease rating scale

**Tab. 5. Porovnání skupina pacientů s PN a zdravých osob v rozmezí let 60 až 69 a 70 až 79 let. Nepárový dvouvýběrový t-test.**

<b>(a)</b>				
<b>60-69 let</b>	<b>PN n=26</b>	<b>zdravé osoby n=8</b>	<b>t-test p-value</b>	<b>F-test p-value</b>
<b>RNFL (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	102,4 (SD 10,55)	97,22 (SD 6,54)	0,2	0,19
<b>macula T (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	256,71 (SD 16,31)	252,56 (SD 13,98)	0,52	0,71
<b>macula V (<math>\text{mm}^3</math>)</b>	6,98 (SD 0,43)	6,86 (SD 0,37)	0,47	0,7
<b>(b)</b>				
<b>70-79 let</b>	<b>PN n=18</b>	<b>zdravé osoby n=7</b>	<b>t-test p-value</b>	<b>F-test p-value</b>
<b>RNFL (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	91,33 (SD 6,34)	93,3 (SD 9,71)	0,54	0,16
<b>macula T (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	247,48 (SD 11,86)	249,84 (SD 4,41)	0,68	0,49

Vysvětlivky: PN-skupina pacientů s Parkinsonovou nemocí, SD-směrodatná odchylka, n-počet, RNFL-vrstva retinálních nervových vláken, macula T-tloušťka makuly, macula V-objem makuly

**Tab. 6**

<b>autor</b>	<b>počet pacientů s PN</b>	<b>počet zdravých kontrol</b>	<b>výsledky</b>	<b>p-value</b>	<b>OCT přístroje</b>
Inzelberg et al. 2007	10	10	ztenčení tloušťky peripapilární RNFL v inferotemporální oblasti	0,0003	neuvedeno
Altintas et al. 2008	17	11	ztenčení tloušťky RNFL a zmenšení objemu makuly	< 0,05	OCT model 3000 software verze A1.1
Hajee et al. 2009	23	17	ztenčení paramakulární vnitřní retinální vrstvy	0,01	Fourier-domain OCT
Moschos et al. 2011	16	20	ztenčení tloušťky RNFL v dolní a temporální oblasti	< 0,0001 a 0,0045	OCT Stratus Model 3000
Kirbas et al. 2013	42	40	ztenčení tloušťky RNFL v temporálním kvadrantu	0,001	Cirrus HD SD-OCT
La Morgia et al. 2013	41	86	ztenčení tloušťky RNFL v temporálním kvadrantu	0,004	Stratus OCT software verze 4.0.1

Vysvětlivky: OCT-optická koherenční tomografie, PN-Parkinsonova nemoc, RNFL-vrstva retinálních nervových vláken

První studii zabývající se vztahem parametrů OCT a zrakových halucinací u PN prezentovali Lee JY et al. 2014. Ve studii měli průměrný věk a délku trvání PN podobnou jako v naší studii. K vyšetření použili spektrální OCT přístroj. Zjistili, že tloušťka RNFL byla signifikantně tenčí u pacientů s PN se zrakovými halucinacemi v porovnání se zdravými osobami. Nejtenčí tloušťka RNFL byla přitom ve skupině pacientů s halucinacemi bez demence (17 pacientů), následovanou skupinou pacientů s halucinacemi s demencí (14 pacientů) a pacienty bez halucinací a bez demence (25 pacientů).

Výsledky naší studie neukázaly žádné statisticky signifikantní rozdíly v tloušťce RNFL, makulární tloušťce a makulárním objemu mezi pacienty PNH+ a PNH- a ani u 15 věkově, pohlavím a stejnou délkou PN spárovaných párů PNH+ a PNH-. Žádné statisticky signifikantní rozdíly nebyly nalezeny ani mezi skupinou pacientů s PN a zdravými kontrolami spárovanými věkem a pohlavím.

V naší studii byl průměrný věk pacientů s PN vyšší oproti studiím (Altıntaş O et al. 2008, Inzelberg R et al. 2004, Kirbas S et al. 2013), ve kterých byly zjištěny rozdíly v parametrech OCT mezi pacienty s PN a zdravými osobami. Mladší pacienti s kratší délkou PN mohou mít rozdílné výsledky než skupina starších pacientů či pacientů s delší délkou PN nebo skupinou pacientů s nerovnoměrným rozložením různých stádiích PN. Kromě toho, retinální tloušťka se liší mezi muži a ženami stejného věku.

Pokud by strukturální změny retiny, jako následek neurodegenerace, byly přítomny již od časných stádiích PN, pak takové změny by měly v průběhu nemoci přetrvávat nebo se dokonce zhoršovat. Prospektivní studie však podle našich znalostí dosud chybí.

V některých studiích byla zjištěna snížená kontrastní senzitivita u pacientů s PN v porovnání se zdravými kontrolami (Adam CR et al. 2013, Pieri V et al. 2000, Price MJ et al. 1992). V naší studii jsme žádný statisticky signifikantní rozdíl v 2.5% kontrastní senzitivě u pacientů PNH+ a PNH- nezjistili. Výskyt

halucinací se tak nevztahoval k výsledkům 2.5% kontrastní senzitivity. Domníváme se proto, že kontrastní senzitivita jako funkční parametr retiny nemá vliv na výskyt halucinací u PN. Náš předpoklad se shoduje s výsledky strukturálních parametrů retiny měřených pomocí OCT, kde nebyl zjištěn žádný statisticky signifikantní rozdíl mezi skupinami pacientů PNH+ a PNH-. Výsledky strukturálních parametrů a funkčního parametru retiny tak byly ve vzájemné shodě.

Analýzou pacientů PNH+ jsme zjistili, že mají signifikantně delší délku nemoci, vyšší motorické skóre UPDRS a nižší skóre MoCA testu v porovnání s pacienty PNH-. Výskyt zrakových halucinací se tak zvyšoval s délkou PN. Při srovnání spárovaných dvojic PNH+ a PNH+ jsme zjistili ve skupině pacientů PNH+ vyšší motorické skóre UPDRS oproti skupině pacientů PNH-. Pacienti se zrakovými halucinacemi měli větší motorické postižení než pacienti stejného věku, pohlaví a délky nemoci bez zrakových halucinací. Riziko výskytu zrakových halucinací u PN tak stoupá se závažností motorického postižení. Pokles kognitivních funkcí neměl vliv na přítomnost zrakových halucinací.

Naše výsledky ukazují, že pomocí OCT nerozlišíme pacienty PNH+ a PNH-. Nenašli jsme žádné rozdíly ve vyšetřovaných strukturálních parametrech a ve funkčním parametru retiny mezi skupinami pacientů PNH+ a PNH-. To může být dáno několika faktory. Jednak můžeme předpokládat, že za výskytem zrakových halucinací jsou zodpovědné strukturální nebo funkční změny na cerebrální úrovni a retina se tak na jejich výskytu nepodílí. Dále můžeme uvažovat, že zrakové halucinace jsou spojeny s komplexní dysfunkcí retiny, u které se změny tloušťky RNFL a makuly neprojeví.

V naší studii se nám podařilo důkladně spárovat skupiny pacientů nejen podle věku a pohlaví, ale i podle délky trvání nemoci, což vedlo k vytvoření homogenních kohort.

## 6.7 Závěry a zhodnocení

Naše studie se jako druhá v pořadí (po studii Lee JY et al. 2014) zabývá současně strukturálními a funkčními parametry retiny u pacientů PNH+ a PNH-.

Při vyšetřování strukturálních parametrů retiny pomocí OCT jsme neprokázaly statisticky signifikantní rozdíly mezi skupinou pacientů PNH+ a PNH-.

Neprokázaly jsme ani statisticky signifikantní změny funkčního parametru retiny vyšetřované pomocí 2,5% kontrastní senzitivity mezi skupinami pacientů PNH+ a PNH-.

V naší studii jsme nepotvrdili hypotézu, že pacienti PNH+ mají přítomné strukturální změny sítnice zjištělé pomocí OCT ve srovnání s pacienty PNH-.

Dále jsme nepotvrdili hypotézu, že u pacientů PNH+ jsou přítomné funkční změny sítnice vyšetřené pomocí 2,5% kontrastní senzitivity v porovnání s pacienty PNH-.

Z našich výsledků vyvozujeme závěr, že strukturální i funkční parametry retiny nemají vztah ke zrakovým halucinacím u PN. Retina se tak neúčastní patogeneze zrakových halucinací u PN.



## **7. Huntingtonova nemoc - obecný úvod**

### **Klinická definice Huntingtonovy nemoci**

Huntingtonova nemoc (HN) je autozomálně dominantní progresivní neurodegenerativní onemocnění charakterizované motorickým, behaviorálním a kognitivním postižením. Je způsobena expanzí trinukleotidové CAG repetice v genu pro huntingtin (HTT) na 4. chromozomu. Průměrný věk počátku nemoci je asi 40 let s rozmezím 2-79 let. (Testa CM et Jankovic J 2019)

Současná klinická definice začátku HN je založena na motorických příznacích, ačkoliv je známo, že změny nálady, kognitivní poruchy a různé nemotorické příznaky mohou předcházet motorickým projevům i řadu let. Motorické příznaky HN jsou posuzovány podle škály Unified Huntington Disease Rating Scale (UHDRS) se spolehlivostí 99%. UHDRS motorická část zahrnuje hodnocení chorey, dystonie, bradykineze, rigidity, očních sledovacích a sakadických pohybů, dysartrie, motorické imperzistence (neschopnost udržet pohybovou činnost), motorické Luriovo testování, testování volní jemné motoriky, chůze včetně tandemové chůze a posturální reflexy. Rigidita, parkinsonismus a dystonie se mohou vyskytovat u HN s počátkem v dospělosti (tzv. adult onset). Častěji jsou však přítomny u tzv. juvenilní HN. Pro juvenilní HN je také typický výskyt tiků. UHDRS behaviorální část zahrnuje hodnocení četnosti a závažnosti depresivní nálady, apatie, nízkého sebehodnocení a pocitů viny, suicidálních myšlenek, anxiety, iritability, agrese, obsesivních myšlenek, kompulzí, iluzí a halucinací. UHDRS kognitivní část hodnotí verbální fluenci, testování modalit symbolů a číslic (symbol digit modalities test) a Stroopovo testování. Tzv. UHDRS Total functional capacity (TFC) s maximem 13 bodů hodnotí hlavní funkční oblasti pracovní aktivity, finančních úkolů, domácích prací, aktivit denního života a životních situací. (Testa CM et Jankovic J 2019)

K diagnóze HN je standardně požadována kombinace (99% úroveň spolehlivosti) UHDRS škály a přítomností zmnožení CAG repetice v HTT genu při genetickém testování. (Testa CM et Jankovic J 2019)

### **Protein huntingtin**

Expanze trinukleotidové CAG repetice v genu pro HTT je zodpovědná za HN. Gen pro HTT kóduje HTT protein.

Fyziologický nebo též tzv. wild-type HTT je cytoplazmatický protein, který je ubikvitární. Jeho největší exprese je v mozku. Má pravděpodobně několik funkcí. Má zásadní roli ve vývoji mozku, ovlivňuje transkripci, axonální transport, předpokládá se, že zprostředkovává endocytózu, vezikulární recyklaci, endozomální transport, dále se podílí na apoptóze a buněčném dělení a zvyšuje expresi různých neurotrofických faktorů, zejména brain-derived neurotrophic factor (BDNF), který má hlavní roli v neuroplasticitě. (Zuccato C et Cattaneo E 2009, Wild EJ et Tabrizi SJ 2017)

Mutovaný HTT je méně účinný než wild-type huntingtin a v některých případech i ztrácí jeho funkce, např. nestimuluje axonální vezikulární transport za pomoci BDNF in vitro. Mutovaný HTT má zvětšený polyglutaminový řetězec s větším počtem CAG repetice, který ovlivňuje strukturu HTT a vede ke změně konformace. Mutovaný HTT není degradován ubikvitin-proteazomovým a lyzozomálním systémem a jeho protofibrily a fibrily se ukládají v buňce jako agregáty a inkluze. Předpokládá se, že mutovaný HTT poškozuje neurony. Toxické fragmenty mohou vznikat např. při jeho transkripci. Toxický účinek mutovaného HTT je rozličný, neboť může narušit mnoho procesů. (Wild EJ et Tabrizi SJ 2017). Expresa mutovaného HTT je ubikvitní, v mozku ale není rovnoměrná. Největší množství mutovaného HTT v mozku je přítomno ve striatu. (Gil JM et Rego AC 2008, Saudou F et al. 1998)

## CAG repetice

Normální délka CAG repetice v HTT genu, která nezpůsobuje HN je méně než 27. Střední délka CAG repetice mezi 27-35 má relativně vysokou četnost v populaci (6,2%) a je obecně považována za nepatogenní. Patogenní významnost střední délky CAG repetice v HTT genu může hrát roli v somatické mozaice, kdy některé populace neuronů ve striatu mohou exprimovat v důsledku somatické nestability alely se zvýšeným počtem CAG repetice v HTT genu než jiné populace neuronů a mohou tak být citlivé k neurodegeneraci. Počet CAG repetice od 36 do 39 značí sníženou penetranci mutace HTT genu. Tento počet repetice je poměrně vzácný (odhadem 0,25%). Počet CAG repetice 40 a více svědčí o plně penetrantní mutaci způsobující HN. Nejčastější počet CAG repetice v rozmezí 40-55 se nachází u 56% pacientů s HN. (Testa CM et Jankovic J 2019)

Podobně jako u jiných onemocnění s trinukleotidovými repeticemi, tak i v případě CAG repetice u HN platí inverzní vztah mezi počtem CAG repetice a věkem nástupu motorických příznaků nemoci. Zvláště to platí v případě, kdy je počet CAG repetice vysoký, zpravidla nad 60. Platí také, že pokles kognitivních schopností koreluje s počtem CAG repetice a také se ztrátou váhy. Počet CAG repetice je nestabilní mezi generacemi, což je biologický podklad tzv. anticipace, kdy věk začátku HN se v následujících generacích snižuje. K značné expanzi CAG repetice v HTT genu dochází při spermatogenezi. U potomků (zvláště u chlapců) asymptomatických osob se sníženou penetrancí mutace HTT genu se tak může manifestovat HN v důsledku další expanze CAG repetice v HTT genu během spermatogeneze. (Testa CM et Jankovic J 2019). Vztah mezi počtem CAG repetice a klinickým projevem HN uvádí Tab. 1.

Tab. 1 Vztah mezi počtem CAG repetit a klinickým projevem HN

<b>počet CAG repetit</b>	<b>penetrance mutace</b>	<b>projev nemoci</b>
<b>27-35</b>		riziko určitých klinických fenotypů HN
<b>36-39</b>	snížená penetrance mutace	určité klinické fenotypy HN
<b>40 a více</b>	<b>plně penetrantní</b>	<b>klasická varianta HN</b>
<b>60 a více</b>	<b>mutace</b>	<b>juvenilní varianta HN</b>

### Patogeneze Huntingtonovy nemoci

Přesná patologie HN není známa. Hlavní a počínající neuropatologické změny u HN jsou ztráta GABAergních středně velkých spiny neuronů ve striatu, které jsou součástí nepřímé dráhy bazálních ganglií. Zpočátku dochází ke ztrátě enkefalin-pozitivních středních spiny neuronů a později postihuje i substance P-pozitivní neurony. Cholinergní striatální interneurony, striatální interneurony exprimující somatostatin, neuropeptid Y a syntázu NO (NOS) a středně velké calretinin-pozitivní interneurony jsou zachovány. (Liu J et al. 2018).

V dalším průběhu dochází k atrofii globus pallidus a degenerativním změnám v mozkové kůře. (Vonsattel JP et al. 1985). Postmortem studie a studie s použitím zobrazovacích vyšetření mozku u pacientů s HN ukazují na predominantně se vyskytující atrofii putamen. Ta je typicky doprovázena kortikální atrofií a multisystémovou degenerací. I když je mutovaný a normální HTT přítomen ubikvitně, jsou k pozvolné progresivní neurodegeneraci citlivé pouze specifické neuronální populace. (Testa CM et Jankovic J 2019). Degenerace u HN je selektivní a progreduje pomalu. Nápadná striatální neurodegenerace má za následek vznik choreatických příznaků HN. (Liu J et al. 2018)

## **Další morfologické změny při Huntingtonově nemoci**

U HN je také popisována snížená hmotnost a objem mozku. Rozsáhlá laminární kortikální degenerace se pravděpodobně klinicky projeví kognitivními poruchami a různými behaviorálními abnormitami. Časná ztráta bílé hmoty se může podílet na časných klinických projevech nemoci (jako např. zvýšené myotatické reflexy). (Testa CM et Jankovic J 2019)

Degenerace specifické hypothalamické neuronální populace může mít za následek autonomní dysfunkce, poruchy spánku a ztrátu váhy. Mozečková degenerace projevující se zejména ataxií je často přítomna u juvenilní HN. (Testa CM et Jankovic J 2019)

Různé volumetrické zobrazovací studie nacházejí korelaci mezi striatální atrofií a délkou trvání nemoci a délkou CAG repetice. Longitudinální studie asymptomatických osob s HN a osob v riziku HN nacházejí kortikální atrofii mozku postupující ze zadních do předních oblastí mozku. (Testa CM et Jankovic J 2019)

## **Incidence a prevalence Huntingtonovy nemoci**

HN má incidenci 0,38 na 100 000 osob. V Evropě je prevalence 5,7 osob na 100 000 obyvatel. Prevalence je vyšší v Evropě, Severní Americe a Austrálii. (Pringsheim T et al. 2012)

## **Klinické varianty Huntingtonovy nemoci**

U HN jsou tři klinické varianty nemoci: klasická varianta (adult onset), juvenilní (young onset) a pozdní varianta (late onset adult). U late onset adult varianty HN má 30% a více pacientů negativní rodinnou anamnézu HN. Negativní rodinná anamnéza HN může být přítomna z různých důvodů, od adopce, neurčeného biologického otce, úmrtí osoby s HTT mutací v mladém věku z jiných důvodů. Young onset a late onset HN mohou být prvními projevy HN v rodině. (Testa CM et Jankovic J 2019)

### Klasická varianta Huntingtonovy nemoci (adult onset)

Klasická varianta HN (adult onset) má počátek příznaků mezi 35 a 50 rokem věku a vyskytuje se asi u 90% všech pacientů. První manifestací nemoci jsou obvykle změny chování a osobnosti. Ty mají často dva odlišné typy vývoje příznaků. V některých rodinách se daný typ vyskytuje jednotně v následujících generacích a tak může být v rodině snadno rozpoznán. První typ se manifestuje pozvolně jako ztráta zájmu o rodinu, partnera, děti. Objevuje se apatie, emoční oploštělost, ztráta zájmů a koníčků. Pacienti mají obtíže s pracovními aktivitami. Poměrně časně se objevuje celková kognitivní dysfunkce. Pacienti ztrácí zaměstnání a pokud nemají patřičné zázemí v rodině, mohou se stát i bezdomovci. První choreatické hyperkinézy se mohou objevit až za několik let od prvních behaviorálních změn. V případě negativní rodinné anamnézy může tak být diagnóza HN značně opožděná. Druhý typ vývoje behaviorálních změn začíná jako změny chování a osobnosti s rozdílnou manifestací. Prvním příznakem jsou obvykle iritabilita a i agresivita. Často se objevují také úzkost a depresivita, která se objevuje asi u 50% pacientů s HN. Někdy se může objevit i bipolární afektivní porucha. U těchto pacientů je zvýšené riziko suicidia. Úzkost se často projevuje somatoformními symptomy jako např. bolesti hlavy, krku, zažívací obtíže a pacienti ji vnímají jako dominantní a to i tehdy mají-li těžké choreatické hyperkineze. Již první behaviorální symptomy u pacienta mohou často vést k rozvodům anebo ztrátě péče o děti. Může se objevit žárlivost, paranoidita, obsesivní myšlenky, kompulzivní jednání. Občas se může objevit i hypersexualita, promiskuita, sexuálně provokativní chování, alkoholismus a sklony k drobné kriminalitě. Psychotická manifestace, nejčastěji jako paranoia a bludy, se může objevit kdykoliv v průběhu nemoci. Halucinace jsou relativně vzácné. (Paulsen JS et al. 2001).

Kognitivní dysfunkce se projeví v časných stádiích nemoci jako izolované kognitivní deficity (zvláště v exekutivních funkcích), poruchy pozornosti, poruchy paměti a učení a změny psychomotorické tempa. Stupeň kognitivního

postižení nemusí být proporcionální k behaviorální nebo motorické manifestaci. Nejvíce je postižena pracovní a krátkodobá paměť. Typicky je také postižena procedurální paměť. Dlouhodobá paměť je relativně zachována. Paměťové poruchy jsou způsobeny zejm. exekutivními poruchami. Při progresi nemoci se objevuje demence. Typická pro HN je tzv. subkortikální demence s přítomností exekutivních poruch, se zpomalením psychomotorického tempa, s paměťovými poruchami behaviorálními poruchami, úzkostí a depresivitou. (Paulsen JS 2011).

### *Choreatické hyperkineze*

Chorea je nejcharakterističtějším mimovolním motorickým příznakem u HN. V počátečních stádiích HN může být nepatrná chorea zaměněna za neklid nebo úzkost. Mírné choreatické projevy může pacient maskovat jakoby účelnými pohyby, např. rukou upravuje vlasy, oblečení, gestikuluje apod. Zřetelné choreatické projevy jsou již evidentní a nelze je pacientem potlačit. Chorea obvykle kolísá v závislosti na fyzické a psychické aktivitě. Zpočátku dominuje v obličeji a na akrálních částech končetin. Typickým projevem je grimasování. Může být také blefarospasmus. Na nohou bývá přítomen tzv. příznak pseudo-Babinského, kdy dochází k náhlé dorzální extenzi palce nohy s rychlým návratem zpět. Přítomné mohou být také zvukové fenomény, jako vzdychání, skřípání zuby. Typickým rysem je motorická imperzistence, což je neschopnost udržet pozici nebo jednoduchou volní aktivitu. Ta se projeví např. při protruzi jazyka, kdy pacient není schopen udržet vyplazený jazyk a opakovaně a nepravidelně ho zatahuje a vyplazuje, nebo při stisknutí ruky, kdy pacient mimovolně povoluje a zatíná ruku vyšetřujícího. V pokročilém stádiu HN postihuje chorea trupové svaly a proximální části končetin a krk. Pacienti kývají a kroutí hlavou, zvedají ramena, pohybují nohama. Ve stoji a při chůzi mohou choreatické hyperkineze navodit dojem tanečních pohybů. Postupně dochází k horšení mimovolných pohybů, mohou se objevit zranění. Objevuje se hyperkinetická dysartrie s dysrhythmickou fonací (explozivní nebo sakadická řeč). Řeč je často

přerušována mimovolními zvukovými fenomény (např. sténáním). Dyskineze také narušují orální fázi polykání. (Testa CM et Jankovic J 2019)

Pacienti s HN mají typický výraz obličeje s emoční oploštělostí, prázdným pohledem a výrazem mírné nelibosti nebo znechucení (facies Huntingtonica).

#### *Další motorické projevy*

Kromě chorey se u HN vyskytují další dyskinetické pohyby, zvláště dystonie, myoklonus, tiky. Chorea a dystonie se mohou vyskytovat současně a zakrývat zároveň příznaky bradykineze a dalších motorických projevů. Motorické projevy jako bradykineze, inkoordinace, okulomotorické poruchy a poruchy chůze značí již progresi motorického postižení.

#### *Neuropsychiatrické symptomy*

U prodromální a časně motorické manifestace HN byly popsány variabilní postižení exekutivních funkcí, senzoricko-percepční zpracovávání, motorické plánování a poruchy paměti a koncentrace. Současné postižení frontální a subkortikální oblasti u HN vede k dezinhibici, impulzivitě a apatii. Vzájemná interakce mezi frontální a subkortikální dysfunkcí a psychiatrickými poruchami zvyšuje riziko suicidality, jejíž prevalence u HN je až 20%, a to nejen u manifestní HN, ale také v preklinickém stádiu nemoci. Rizikovými faktory suicidálních myšlenek jsou deprese, úzkost, iritabilita a užívání alkoholu a drog. Největší riziko suicidia je popisováno u osob v riziku bezprostředně před zjištěním, resp. potvrzením diagnózy HN. Další rizikové období suicidia je u pacientů s manifestní HN, kdy se snižuje nezávislost pacienta. (Testa CM et Jankovic J 2019)

Kognitivní symptomy jsou progresivní a postihují exekutivní funkce, pozornost, rychlost vizuospeciálního a kognitivního zpracovávání. Pacienti mají obtíže s řešením problémů, s organizačními dovednostmi, kognitivním zpomalením, apatií a konstrukčními schopnostmi. (Testa CM et Jankovic J 2019)



Psychiatrické symptomy jsou velmi variabilní a zahrnují depresi, úzkost, poruchy nálady, iritabilitu, obsesi, rigidita myšlení, bludy. Psychóza není běžným příznakem u adult onset HN. Iritabilita se může objevit velmi časně, zatímco obsese a kompulze se mohou vyskytovat až s motorickými příznaky nemoci. Iritabilita může doprovázet depresi, která může být klíčovým faktorem kvality života pacienta a zátěže pečovatele. (Testa CM et Jankovic J 2019)

Častými příznaky u HN jsou také poruchy spánku a cirkadiánního rytmu. Spánkové poruchy mohou být asociovány s poruchami nálady a kognice. Neklidný spánek, časté a časně probouzení, nespavost a zvýšená motorická aktivita v non-REM spánku se vyskytují u HN. (Testa CM et Jankovic J 2019)

#### *Další symptomy u Huntingtonovy nemoci*

Progresivní ztráta váhy je průvodním projevem pacientů s HN. Příčina je pravděpodobně genetická. Nosiči HTT mutace mohou totiž generovat zvýšenou kalorickou potřebu už ve velmi časném prodromálním nebo nemanifestním stádiu nemoci bez ohledu na hyperkinetické projevy a dysfagii. Předpokládá se tak, že u HN je již primárně zvýšený energetický výdej (hypermetabolický stav organismu). V pokročilých stádiích nemoci je typickým znakem pokročilá kachexie, na jejíž příčině se může podílet degenerace laterálních thalamických jader mající za následek potřebu zvýšeného kalorického příjmu až na 4000-6000 kcal/den. (Testa CM et Jankovic J 2019)

Posturální motorické deficity u HN korelují s UHDRS TMS a TFC. Pády jsou u HN běžné a udává se, že až 50% pacientů upadne z důvodu HN více než 2x za rok. Pacienti s rizikem pádu mají zvýšenou variabilitu délky kroku a signifikantně větší mediolaterální trupový výkyv. (Testa CM et Jankovic J 2019)

### *Průběh Huntingtonovy nemoci*

V pokročilém stádiu HN choreatické hyperkineze ustupují a mohou být nahrazeny dystonií, rigiditou, bradykinezi a v pozdním stádiu i akinezi (tzv. sekundární Westphalova varianta HN). Postupně progreduje posturální instabilita a objevují se pády.

Průběh nemoci může být individuální, ale zpravidla po 10-15 letech nemoci se pacienti stávají plně závislí a po 15-20 letech umírají, hlavně na infekční komplikace při imobilitě.

### *Juvenilní varianta Huntingtonovy nemoci (young onset)*

Juvenilní forma HN začíná před 21. rokem věku. Před 10. rokem věku je velmi vzácná. Zaujímá asi 5,4% všech pacientů s HN, ale v některých populacích to však může být až 10%. Pro juvenilní HN je typická přítomnost 60 a více CAG repetit (60-100) mutovaného HTT, přičemž 70-90% pacientů ji zdědila po otci - přenašeči mutace. Tyto pacienti mají také signifikantně vyšší výskyt mozaicismu expandované mutace. (Fusilli C et al. 2018)

U pacientů s juvenilní HN je přítomna časná a těžká redukce objemu striata bez postižení bílé hmoty a kortexu na rozdíl od adult onset HN, kdy jsou časně postiženy všechny tyto struktury (Fusilli C et al. 2018).

První klinické příznaky jsou velmi různorodé. Obvykle se projevují potížemi se školními aktivitami v důsledku psychomotorického zpomalení, poruch motorické koordinace, parkinsonismu a kognitivním poruchám. Charakteristické jsou behaviorální změny jako výbuchy vzteku, agresivita, antisociální sklony, dále také obsesivní a kompulzivní chování. Častá je také deprese a častěji na rozdíl od adult onset HN se vyskytují psychotické symptomy. Chorea je vzácně přítomna, běžně se vyskytuje dystonie, rigidita s akinezi jako tzv. primární Westphalova varianta HN. Brzy také vznikají posturální poruchy s častými pády. Častěji než u adult onset formy HN se vyskytují motorické tiky. Časnými příznaky jsou také těžká dysartrie

až mutismus a dysfagie. V průběhu nemoci (ve středním stádiu) se objevují také myoklonus nebo titubace hlavy a krku, posturální a kinetický tremor horních končetin a supranukleární okohybná porucha. V kterémkoli stádiu nemoci se objevují epileptické záchvaty (až u 40% pacientů s juvenilní HN). Mohou být fokální i generalizované (často tonicko-klonické). (Fusilli C et al. 2018, Testa CM et Jankovic J 2019)

Pro juvenilní HN je typická rychlejší progresse symptomů a kratší přežití oproti adult onset HN. Poměrně rychle se objevuje kachexie, často nezávisle na dysfagii, a po asi 10 letech od začátku nemoci pacienti umírají. (Fusilli C et al. 2018)

#### Pozdní varianta Huntingtonovy nemoci (late onset)

Late onset HN se manifestuje u pacientů nad 60 let zahrnuje asi 5% všech pacientů s HN. Tato forma nemoci má relativně benigní průběh a většina pacientů se dožívá průměrného věku zdravé populace.

Prvním a hlavním projevem nemoci je chorea, která je oproti adult onset HN méně intenzivní. Typicky se vyznačuje i malou progresí příznaků. Častým projevem jsou behaviorální změny, a to zejména apatie, deprese, iritabilita. Jsou přítomny také izolované kognitivní poruchy, zejména poruchy exekutivních funkcí, pozornosti a krátkodobé paměti, které mají menší stupeň postižení než adult onset forma. Nevyskytuje se zpravidla ani těžká demence.

#### **Senzorické dysfunkce u Huntingtonovy nemoci**

Senzorické poruchy nejsou u pacientů s HN běžně popisovány. Existuje jen málo prací, které jim věnují větší pozornost.

Již v časném stádiu HN se udává porucha senzomotorické integrace (Mirallave A et al. 2017). Noth J et al. (1984) popisují abnormality somatosenzorických evokovaných potenciálů (SSEP) na kortikální a subkortikální úrovni v časných stádiích HN a také u osob v riziku HN.

Dále jsou u HN popisovány poruchy nocicepce a vizuální percepce (Patel N et al. 2014).

Bolesti mohou provázet pacienty s HN zejména v důsledku nárůstu motorických symptomů nebo jako následek zranění vzniklých při choreatických hyperkinezích. Bolesti mohou být zejména muskuloskeletálního typu a dystonické. Mohou se objevit také při rigiditě a akinezi. Prevalence bolesti u HN není zcela známa. Underwood et al. (2016) prezentovali u 1474 pacientů s HN prevalenci 41%. Stupeň bolesti byl významně asociován s úzkostí, depresivitou a iritabilitou. Ve studii však byly bolesti hodnoceny pouze jednou otázkou v rámci dotazníku a nebyla zohledněna příčina bolesti (zejm. bolest nesouvisející s HN).

U HN jsou známy poruchy sluchového zpracovávání na centrální úrovni. Poruchy sluchu na periferní úrovni jsou rozporuplné. Lin YS et al. (2011) prezentovali 19 pacientů s HN, kteří měli statisticky signifikantní poruchu sluchu v porovnání se zdravými osobami. Zjistili, že pacienti měli zvýšené sluchové prahy při audiometrickém vyšetření. Dále vyšetřovali myší model HN, u kterého zjistili abnormální sluchové kmenové potenciály. U HN modelu myši byla dále zjištěna přítomnost mutovaného HTT v Cortiho orgánu. Autoři vyvozovali, že by mutovaný HTT mohl být zodpovědný za poruchu jeho funkce.

Naproti tomu Profant O et al. (2017) prezentovali u pacientů s HN rozdílné výsledky. V jejich souboru bylo 17 pacientů s HN, u kterých prováděli audiometrické vyšetření a u 5 pacientů i vyšetření centrálního sluchového zpracovávání. Pacienti s HN měli normální audiometrické vyšetření a kmenové sluchové evokované potenciály. Dále zjistili, že sluchová dysfunkce u HN je přítomna na kortikální a subkortikální úrovni v důsledku poškození převážně řečového zpracování a lateralizace zdroje zvuku.

U pacientů s HN byly také popsány signifikantní deficity v čichové identifikaci. Naproti tomu však nebyly zjištěny změny v čichovém

rozpoznávání (Bacon Moore AS et al. 1999, Nordin S et al. 1995). Lazic SE et al. (2007) a Barrios FA et al. (2007) také popsali čichové poruchy u HN. Barrios FA et al. (2007) navíc popsali v morfometrické studii, že čichové poruchy byly primárně spojeny s postižením entorinální kůry, parahipokampálním gyrem, thalamem a nucleus caudatus.

V animálním modelech HN bylo zjištěno, že v čichovém systému dochází k akumulaci HTT agregátů, které mohou přispívat k časným čichovým poruchám (Menalled LB et al. 2003).

### **7.1 Zrakové symptomy u Huntingtonovy nemoci**

Pacienti s HN zpravidla zrakové poruchy neudávají. Bližší zájem o zrakové symptomy u HN podporovaly některé animální studie HN s nálezy zrakových poruch.

Retinální dystrofii s postižením terminálních fotoreceptorů prezentovali Petrasch-Parwez E et al. (2004) u transgenního R6/2 myšího modelu HN. Batcha AH et al. (2012) zjistili u R6/1 myšího modelu specifický funkční deficit odpovědi čípků v elektroretinogramu, přičemž tuto dysfunkci interpretovali jako následek retinální remodelace z důvodu ztráty opsinu a transducinu. Ragauskas S et al. (2014) popsali dysfunkci fotoreceptorů u R6/2 myšího modelu. Neprokázali však žádné morfologické změny sítnice.

Objevily se i práce, které se u animálního modelu HN věnovali přítomnosti HTT v retině. Helmlinger D et al. (2002) ve své animální studii prezentovali u R6 transgenních myší těžké poruchy vizu a retinální dystrofii, přičemž současně prokázali přítomnost mutovaného HTT v sítnici. Li M et al. (2013) prezentovali u R6/2 myšího modelu zlepšení amplitudy odpovědí při elektroretinografické stimulaci po podání ROCK (rho asociovaná kináza) inhibitoru (HA-1077), který brání agregaci HTT.

Klinickou studii u HN provedli již Ellenberger JC et al. (1978) a Oepen G et al. (1981), kdy zjistili abnormality zrakových evokovaných potenciálů. Paulus W

et al. (1993) u 19 pacientů s HN, 14 pacientů s Touretteovým syndromem a 20 pacientů se schizofrenií popsali zvýšení prahu detekce modrého světla ve fovey. Nález si vysvětlovali účastí retiny v neurodegenerativním procesu HN. Büttner T et al. (1994) zjistili u 18 pacientů s HN sníženou barevnou diskriminaci vyšetřovanou pomocí Farnsworthova-Munsellova 100 Hue testu. O'Donnel BF et al. (2008) prezentovali u 36 pacientů s HN selektivní deficit v kontrastní senzitivitě při použití pohyblivých mřížek. To by mohlo svědčit pro selektivní postižení gangliových buněk (M typ) asociované s postižením magnocelulární zrakové dráhy. Při použití nehybných mřížek nebyl totiž deficit v kontrastní senzitivitě zaznamenán.

První postmortem studii sítnice u HN provedli Petrasch-Parwez E et al. (2005), když u 1 pacienta s HN provedli histologické vyšetření retiny. Nález byl v normě. Jiné studie nejsou popisovány.

Některé studie se zaměřili na vyšetření morfologických parametrů sítnice pomocí OCT. Andrade C et al. (2016) při použití OCT zjistili redukci makulární choroideální tloušťky u 8 pacientů s HN. Současně prokázali negativní korelaci mezi UHDRS TMS a makulární tloušťkou. Kersten HM et al. (2015) vyšetřovali 26 pacientů s HN a 29 zdravých osob pomocí OCT. Prezentovali signifikantní snížení temporální tloušťky RNFL u pacientů s HN oproti zdravým kontrolám. Dále zjistili signifikantní negativní korelace mezi temporální tloušťkou RNFL a délkou nemoci a také mezi makulárním objemem a délkou nemoci a motorickým skóre UHDRS. Současně zjistili snížené barevné vidění vyšetřované pomocí Ishihara tabulek. Knapp J et al. (2018) zjistili u 25letého pacienta s HN pomocí elektroretinografického vyšetření časnou retinální dysfunkci a pomocí OCT symetrický nález na obou očích. Gatto E et al. (2018) vyšetřovali pomocí OCT 14 pacientů s HN a zjistili statisticky signifikantní redukci tloušťky temporálního a horního sektoru RNFL oproti zdravým osobám. Průměrná tloušťka RNFL však byla v normě.

Dosavadních klinických studií u HN zabývajících se strukturálními a funkčními změnami sítnice není mnoho. Zároveň se vyznačují malým počtem pacientů.

Lze tedy shrnout, že v určitých případech jsou nalézány poruchy zrakových funkcí u HN, průkazné populační studie však v této oblasti zájmu dosud chybí.

## **8. Studie 4: Pacienti s Huntingtonovou nemocí nemají strukturální a funkční postižení retiny**

*(No evidence for structural and functional impairment of retina in patients with Huntington's disease, studie je plánována k publikaci)*

### **8.1 Úvod**

Huntingtonova nemoc je autozomálně dominantní neurodegenerativní onemocnění způsobené expanzí trinukleotidové CAG repetice v genu pro huntingtin, který kóduje HTT protein. HN se manifestuje převážně motorickými a neuropsychiatrickými symptomy. Senzorické symptomy včetně zrakových poruch pacienti s HN v klinické praxi běžně neudávají.

Přesto, existuje několik animálních a klinických studií u HN, které určité zrakové dysfunkce prokazují.

U některých animálních studií nalézáme strukturální a funkční změny fotoreceptorů (Batcha AH et al. 2012, Petrasch-Parwez E et al. 2004). Ragauskas S et al. (2014) také popisují funkční změny fotoreceptorů, ale strukturální změny sítnice neprokázali. Jiné animální studie prokázaly přítomnost mutovaného HTT v retině se současně popsány dystrofickými změnami (Helmlinger D et al. 2002). Li M et al. (2013) prokázaly účinek inhibitoru agregace HTT (HA-1077) na funkční parametry při elektroretinografickém vyšetření sítnice.

U pacientů s HN je známa přítomnost abnormální nocicepce a vizuální percepce (Patel N et al. 2014). Některé klinické studie popisují abnormity zrakových evokovaných potenciálů (VEP) u HN (Ellenberger JC et al. 1978, Oepen G et al. 1981). Büttner T et al. (1994) popsali sníženou barevnou diskriminaci a O'Donnell BF et al. (2008) zjistili selektivní deficit v kontrastní senzitivě u pacientů s HN.



Existuje i postmortem histologická studie sítnice u HN, byť u jednoho pacienta, kterou prezentovali Petrasch-Parwez E et al. (2005) s normálním nálezem. Jiné studie nejsou popisovány.

Studií, které se zaměřili na strukturální vyšetření sítnice u HN pomocí OCT není mnoho. Andrade C et al. (2016) zjistili sníženou makulární choroideální tloušťku a prokázali negativní korelaci mezi UHDRS TMS a makulární tloušťkou. Kersten HM et al. (2015) prezentovali signifikantní snížení temporální tloušťky RNFL u pacientů s HN v porovnání se zdravými kontrolami. Současně zjistili signifikantní negativní korelace mezi temporální tloušťkou RNFL a délkou nemoci a také mezi makulárním objemem a délkou nemoci a motorickým skóre UHDRS. Dále také zjistili snížené barevné vidění vyšetřované pomocí Ishihara tabulek. Kersten HM et al. (2015) byli tak první, kteří současně vyšetřovali strukturální a funkční parametry sítnice u HN. Gatto E et al. (2018) zjistili snížení tloušťky temporálního a horního sektoru RNFL oproti zdravým osobám, průměrná tloušťka RNFL však byla v normě.

Z důvodu dosud ne zcela přesvědčivých nálezů retinálního postižení u HN, jsme se rozhodli vyšetřit současně strukturální a funkční parametry sítnice u pacientů s HN.

## **8.2 Cíle studie**

1. Cílem naší studie bylo prokázat nepřítomnost změn strukturálních parametrů retiny měřené pomocí optické koherenční tomografie (OCT) u pacientů s Huntingtonovou nemocí.

2. Dalším cílem studie bylo prokázat nepřítomnost funkčních poruch retiny - změn kontrastní senzitivity měřené pomocí Pelli-Robson Contrast sensitivity testu a barevné diskriminace měřené pomocí Farnsworth D-15 Color testu u pacientů s Huntingtonovou nemocí.

### 8.3 Hypotézy

1. Pacienti s Huntingtonovou nemocí nemají přítomné žádné strukturální změny sítnice měřené pomocí optické koherenční tomografie (OCT).
2. Pacienti s Huntingtonovou nemocí nemají přítomné změny kontrastní senzitivity měřené pomocí Pelli-Robson Contrast sensitivity testu a barevné diskriminace měřené pomocí Farnsworth D-15 Color testu
3. U pacientů s Huntingtonovou nemocí se nevyskytují žádné strukturální a funkční změny sítnice.

### 8.4 Metody

V Centru extrapyramidových onemocnění Neurologické kliniky VFN jsme vybrali 150 pacientů s geneticky verifikovanou HN, kteří byli schopni zúčastnit se naší studie. Z nich 44 pacientů s HN souhlasilo se vstupem do studie.

Studie byla schválena místní etickou komisí a všichni pacienti podepsali informovaný souhlas s účastí ve studii.

Vylučovacími kritérii byly anamnéza jiného onemocnění centrálního nervového systému než HN, zánětlivé postižení oka v posledních třech měsících, anamnéza optické neuritidy a vitreoretinální patologie (nejčastěji glaukom, diabetická retinopatie, věkově podmíněná makulární degenerace).

Všichni pacienti byli vyšetřeni pomocí Unified Huntington's disease rating scale (UHDRS).

Oční vyšetření zahrnovalo vyšetření zrakové ostrosti (100% kontrast), nitroočního tlaku a fundu. Kontrastní senzitivita byla vyšetřena pomocí Pelli-Robson Contrast sensitivity test Chart 4, která používá jednu velikost písmen (20/60 optotyp) s měnícím se kontrastem v různých skupinách. Pelli-Robson skóre 1.5-2,25 udává normální kontrastní senzitivitu, skóre 0,9-1,35 středně těžký pokles kontrastní senzitivity, skóre 0,3-0,75 těžký pokles kontrastní

senzitivity a skóre 0,15 a méně velmi těžkou ztrátu kontrastní senzitivity. Barevná diskriminace byla vyšetřena pomocí Farnsworth D-15 Color testu. Tento test je modifikací Farnsworth-Munsell 100 Hue testu. Výsledky Farnsworth D-15 Color testu určí typ dichromazie - deuteranopii (chybí pigment pro zelenou barvu), protanopii (chybí pigment pro červenou barvu) nebo tritanopii (chybí pigment pro modrou barvu).

Optická koherenční tomografie (OCT) byla vyšetřena přístrojem Heidelberg Spectralis. Bez potřeby dilatace zornice získáme cirkulární sken manuálně cílený na papilu optického nervu (průměr 3,4mm, ART 100) a makulární objem cílený na foveu (63 skenů, ART 20). Tloušťka peripapilární retinální vrstvy nervových vláken (RNFL) v  $\mu\text{m}$  a makulární objem v  $\text{mm}^3$  byla automaticky generovány OCT přístrojem (Heyex version 5.8). Zraková kontrola kvality skenů byla provedena pro všechny retinální obrazy. Pro analýzu jsme vybrali průměrnou tloušťku RNFL (RNFL-G) a tloušťku RNFL v temporálním segmentu (RNFL-T).

Kontrolní skupina 35 zdravých osob byla vybrána z klinické databáze OCT měření tak, aby byla spárována věkem a pohlavím se skupinou pacientů s HN.

### **Statistické zpracování dat**

Studijní data byly shromažďovány a zpracovávány v programu REDCap (Research Electronic Data Capture tool) (Harris PA et al. 2009). Data byly analyzovány programem SciPy (Scientific computing tool for Python) verze 1.0.0. (Travis EO 2007). V případě, že byly dostupná data z obou očí u jednoho subjektu, byl vypočítán aritmetický průměr a ten byl pak použit k další analýze (Ray WA, O'Day DM 1985). K hodnocení meziskupinového rozdílu byl použit Mann-Whitney U-test. Ke korekci mnohočetného porovnávání byla použita Bonferroniho korekce, přičemž za statisticky signifikantní byly považovány hodnoty  $p < 0,05$ . Velikost účinku byla hodnocena Cohenovým d.

## 8.5 Výsledky

Vyšetřovali jsme 44 pacientů s HN. Z nich 9 pacientů bylo vyloučeno ze studie z důvodu přítomnosti vylučovacích kritérií studie nebo z důvodu neschopnosti dokončit jednotlivá oční vyšetření. Kromě toho jsme vyloučili další 4 pacienty, protože netvořili věkově a pohlavím spárované dvojice se zdravými kontrolami. V této prospektivní průřezové studii jsme tak nakonec analyzovali data 31 pacientů s HN, z toho 13 mužů a 18 žen, průměrného věku  $49,2 \pm 10,7$  let ( $\pm$ SD), průměrné délky trvání nemoci  $7,1 \pm 3,6$  let, s průměrným počtem CAG repetit  $44,6 \pm 2,7$ . Demografická data pacientů shrnuje Tab. 1. Pacienti s HN měli UHDRS Total Motor Score (TMS)  $31,7 \pm 13,2$  a Total Functional Capacity (TFC)  $7,5 \pm 3,0$  (viz Tab. 1).

Kontrolní zdravou skupinu zahrnovalo 35 osob, z toho 14 mužů a 21 žen s průměrným věkem  $48,9 \pm 10,6$  let. Věkově a pohlavím byly zdravé osoby srovnatelné se skupinou pacientů s HN (Mann-Whitney U-test  $p=0,372$  a Fisherův exaktní test  $p=1,0$ ). Vyšetřili jsme všech 70 očí u 35 zdravých kontrol.

**Tab. 1. Demografická data**

Počet pacientů s HN (muži:ženy)	31 (13:18)
Průměrný věk v letech ( $\pm$ SD)	49.2 ( $\pm$ 10.7)
Průměrná délka HN v letech ( $\pm$ SD)	7.1 ( $\pm$ 3.6)
Průměrný počet CAG repetit ( $\pm$ SD)	44.6 ( $\pm$ 2.7)
UHDRS TMS ( $\pm$ SD)	31.7 $\pm$ 13.2
UHDRS TFC ( $\pm$ SD)	7.5 $\pm$ 3.0

Vysvětlivky: HN-Huntingtonova nemoc, SD-směrodatná odchylka, TFC-celková funkční kapacita, TMS-celkové motorické skóre, UHDRS-Unified Huntington's Disease Rating Scale, škála

Tloušťku RNFL jsme vyšetřovali u 31 pacientů (45 očí) a makulární objem u 30 pacientů. Nenašli jsme žádný statisticky signifikantní rozdíl v tloušťce RNFL-T ( $p$ -value 0,0821, Bonferroniho korekce  $p$ -value 0,246, Cohenovo  $d$  -0,366) mezi skupinou pacientů s HN a zdravými kontrolami a rozdíl

v tloušťce RNFL-G mezi pacienty s HN a zdravými kontrolami neprošel Bonferroniho korekcí pro mnohočetné porovnávání (p-value 0,0323, Bonferroniho korekce p-value 0,097, Cohenovo d -0,565, viz Tab. 2). Makulární objem u pacientů s HN byl průměrně  $8,5 \pm 0,37 \text{ mm}^3$ . Nenašli jsme žádný statisticky signifikantní rozdíl makulárního objemu mezi pacienty s HN a zdravými kontrolami (Tab. 2).

**Tab. 2. Porovnání parametrů tloušťky RNFL a makulárního objemu mezi pacienty s HN a zdravými kontrolami**

	p-value	p-FWE Bonferroniho korekce	Cohenovo d
Tloušťka RNFL-G	0.0323	0.0970	-0.565
Tloušťka RNFL-T	0.0821	0.246	-0.366
Makulární objem	0.0850	0.255	-0.365

Vysvětlivky: RNFL-G Průměrná peripapilární vrstva retinálních nervových vláken, RNFL-T Peripapilární vrstva retinálních nervových vláken v temporálním segment

Navíc, analyzovali jsme také korelace mezi tloušťkou RNFL, makulárním objemem, délkou trvání nemoci a UHDRS TMS. Nejistili jsme však žádné statisticky signifikantní rozdíly analyzované Bonferroniho korekcí (viz Tab. 3).

**Tab. 3. Korelace tloušťky RNFL, makulárního objemu a délky HN a UHDRS TMS mezi skupinou pacientů s HN a zdravými kontrolami**

Parametr 1	Parametr 2	p-value	p-FWE Bonferroniho korekce
Tloušťka RNFL-G	UHDRS TMS	0.7795	1.0
Tloušťka RNFL-T	UHDRS TMS	0.0143	0.0714
Tloušťka RNFL-G	Délka nemoci	0.4915	1.0
Tloušťka RNFL-T	Délka nemoci	0.3387	1.0
Makulární objem	Délka nemoci	0.7862	1.0

Vysvětlivky: RNFL-G Průměrná peripapilární vrstva retinálních nervových vláken, RNFL-T Peripapilární vrstva retinálních nervových vláken v temporálním segmentu, UHDRS TMS- Unified Huntington's Disease Rating Scale (škála)-celkové motorické skóre

Pelli-Robson Contrast sensitivity test Chart 4K byl proveden u 13 pacientů s HN. Kontrastní senzitivita obou očí byla v normě ( $1,64 \pm 0,042$ ).

Farnsworth D-15 Color test byl proveden u 14 pacientů s HN. Z nich 6 pacientů mělo nespecifickou patologii, dalších 6 pacientů mělo normální výsledky, 1 pacient měl tritanopii a 1 pacient deuteranopii.

## 8.6 Diskuze

V naší prospektivní průřezové studii jsme vyšetřovali jak strukturální tak funkční parametry sítnice u pacientů s HN. Počet vyšetřovaných subjektů byl jeden z nejvyšších mezi podobnými studiemi (31 pacientů s HN, 35 zdravých kontrol, celkově 66 osob). Podle našich znalostí z dosud publikovaných studií vyšetřovali současně strukturální a funkční parametry sítnice dosud pouze Kersten HM et al. (2015).

Nezjistili jsme žádné statisticky signifikantní rozdíly v tloušťce RNFL-G a RNFL-T a makulárním objemu měřených pomocí OCT v porovnání se zdravými kontrolami. Nenašli jsme ani žádné statisticky signifikantní korelace mezi tloušťkou RNFL, makulárním objemem a délkou nemoci a UHDRS TMS.

Neprokázali jsme žádnou patologii v kontrastní senzitivitě u pacientů s HN vyšetřované pomocí Pelli-Robson Contrast sensitivity testu Chart 4. Naše výsledky barevné diskriminace vyšetřované pomocí Farnsworth D-15 Color testu byly nejednoznačné.

U HN jsou popsány strukturální a funkční změny retiny, ale dosavadní studie nejsou konzistentní. Např. Gatto E et al. (2018) zjistili statisticky signifikantní snížení tloušťky temporálního a horního sektoru RNFL u pacientů s HN v porovnání se zdravými osobami, průměrná tloušťka RNFL však byla v normě. Kersten HM et al. (2015) zjistili statisticky signifikantní snížení temporální tloušťky RNFL u pacientů s HN oproti zdravým kontrolám. To by mohlo podporovat skutečnost, že temporální segment makulo-papilárních vláken retiny je nejcitlivější na průkaz strukturálních změn retiny, neboť tato

část retiny je obecně nejtenčí. Temporální ztenčení tloušťky RNFL by ale také mohlo souviset s mitochondriální dysfunkcí, protože tato část retiny je postižena u některých mitochondriálních onemocnění (např. Leberovy hereditární optické neuropatie). Nicméně, v naší studii jsme statisticky signifikantní ztenčení temporální tloušťky RNFL neprokázali. Navíc, průměrná tloušťka RNFL byla v naší studii i studii Kersten HM et al. (2015) v normě, což svědčí proti větší patologii makulo-papilárních vláken retiny.

Neprokázali jsme také statisticky signifikantní rozdíly v makulárním objemu mezi pacienty s HN a zdravými kontrolami. Ve studii Andrade C et al. (2016) prezentovali statisticky signifikantní zmenšení makulární choroideální tloušťky u pacientů s HN. Choroideální tloušťka však může kolísat v objemu v důsledku přítomnosti bohatého vaskulárního zásobení a v důsledku abnormit souvisejícími se změnami perfuze. Interpretace výsledků choroideální tloušťky je proto nejasná.

V naší studii jsme také nezjistili žádné statisticky signifikantní korelace mezi tloušťkou RNFL, makulárním objemem a délkou nemoci a UHDRS TMS. Tyto nálezy jsou v rozporu se studií Kersten HM et al. (2015), kteří zjistili negativní korelace mezi temporální tloušťkou RNFL a délkou nemoci a mezi makulárním objemem a délkou nemoci a motorickým skóre UHDRS. Korelace zjištěné Kersten HM et al. (2015) se zdají být rozporuplné v tom, že autoři nezjistili žádné makulární změny mezi pacienty s HN a zdravými kontrolami.

Ve studii O'Donnel BF et al. (2008) prezentovali selektivní deficit v kontrastní senzitivitě při použití pohyblivých mřížek. Tato specifická abnormita naznačuje možnou selektivní dysfunkci v magnocelulární zrakové dráze. Tato dráha registruje pohyb, je citlivá na světlo a má velké receptivní pole. Naproti tomu parvocelulární zraková dráha, která zprostředkovává nehybnou kontrastní senzitivitu, je senzitivní na barevné podněty, tvarové detaily a neregistruje pohyb. Výsledky naší studie potvrzují, že stacionární kontrastní senzitivita je u pacientů s HN zachována.

Büttner T et al. (1994) a Kersten HM et al. (2015) popsali u pacientů s HN sníženou barevnou diskriminaci. Büttner T et al. (1994) zjistili sníženou barevnou diskriminaci vyšetřovanou pomocí Farnsworthova-Munsellova 100 Hue testu. Při použití Ishihara tabulek byla barevná diskriminace u pacientů v normě. Naproti tomu Kersten HM et al. (2015) popsali poruchy v barevné diskriminaci vyšetřované pomocí Ishihara tabulek. Nerozlišili však jednotlivé typy postižení barevné diskriminace. Výsledky testů barevné diskriminace vyšetřované pomocí Ishihara tabulek se ukazují jako sporné. V naší studii jsme vyšetřovali barevnou diskriminaci pomocí Farnsworth D-15 testu a častými změnami byl záchyt nespecifické patologie. Předpokládáme, že nespecifická patologie v barevné diskriminaci může souviset s kognitivním postižením pacientů s HN, které ovlivňuje výsledky v barevné diskriminaci.

## **8.7 Závěry a zhodnocení**

Naše prospektivní průřezová studie je jedna z prvních, která se zabývá současně strukturálními a funkčními parametry sítnice u Huntingtonovy nemoci.

Nezjistili jsme žádné statisticky signifikantní rozdíly v tloušťce RNFL-G a RNFL-T a v makulárním objemu měřených pomocí optické koherenční tomografie (OCT) mezi pacienty s Huntingtonovou nemocí a zdravými kontrolami.

Nezjistili jsme žádnou patologii v kontrastní senzitivě u pacientů s Huntingtonovou nemocí vyšetřované pomocí Pelli-Robson Contrast sensitivity testu Chart 4 a výsledky barevné diskriminace u pacientů s Huntingtonovou nemocí vyšetřované pomocí Farnsworth D-15 Color testu byly nejednoznačné. Předpokládáme podíl kognitivního postižení, které se na nekonzistentních výsledcích mohlo podílet.

Potvrdili jsme naši hypotézu, že pacienti s Huntingtonovou nemocí nemají přítomné žádné strukturální změny sítnice měřené pomocí optické koherenční tomografie (OCT).



Potvrdili jsme také hypotézu, že pacienti s Huntingtonovou nemocí nemají přítomné změny kontrastní senzitivity měřené pomocí Pelli-Robson Contrast sensitivity testu.

Výsledky testu barevné diskriminace u pacientů s Huntingtonovou nemocí měřené pomocí Farnsworth D-15 Color testu nebyly jednoznačné. Naše hypotéza, že pacienti s Huntingtonovou nemocí nemají přítomné změny v barevné diskriminaci měřené pomocí Farnsworth D-15 Color testu nebyla jednoznačně zpochybněna, ale ani potvrzena.

Výsledky naší studie podporují naši hypotézu, že retina se na patogenezi Huntingtonovy nemoci nepodílí.

## 9. ZÁVĚR

Senzorické a senzitivní vstupy se z anatomického a funkčního hlediska spolupodílejí na komplexní činnosti bazálních ganglií. Významnou roli v nich mají zejména čichové a zrakové podněty. Nejčastějším neurodegenerativním onemocněním bazálních ganglií v populaci je Parkinsonova nemoc (PN). PN patří do skupiny onemocnění projevující se hypokinetickým (nebo také parkinsonským) syndromem. Na druhé straně jsou onemocnění bazálních ganglií, která se projevují hyperkinetickým syndromem. Nejčastějším neurodegenerativním onemocněním tohoto typu je Huntingtonova nemoc (HN). Senzorické funkce jsme proto zkoumali právě u těchto reprezentativních neurodegenerativních onemocnění bazálních ganglií.

Za použití testu subjektivní olfaktometrie nazvaného Test parfémovaných fixů (Odourized Markers Test - OMT) jsme zjišťovali, zda pacienti s PN získají nižší bodový zisk v OMT než pacienti s jiným neurologickým onemocněním. Zároveň jsme zkoumali, zda se na základě výsledků čichových testů OMT a Sniffin' Sticks (část identifikace) podaří odlišit pacienty s PN od pacientů s poruchou čichu vzniklou na podkladě jiné etiologie (CÍL 1). Výsledky potvrdily statisticky významně nižší bodové zisky u pacientů s PN v porovnání se zdravými osobami, ale i v porovnání s pacienty s jiným neurologickým onemocněním. Výsledky jsou v korelaci s testem Sniffin' Sticks, které také dokládají nižší bodové zisky u pacientů s PN ve srovnání se zdravými osobami a s pacienty s jiným neurologickým onemocněním. Výsledky testu OMT u pacientů s PN však nebyly významně odlišné od pacientů s porúrazovou a povirovou poruchou čichu.

V další části práce jsme demonstrovali vyšetření libosti čichových stimulantů u pacientů s PN pomocí testu nazvaného Nový test libosti vůně (NTLV). Snažili jsme se posoudit vhodnost jeho použití u pacientů s PN. Dále jsme porovnávali výsledky NTLV se standardizovanými čichovými testy - Sniffin' Sticks (část identifikace) a Odorized Marker Test (OMT) k objasnění validity testu u pacientů s PN (Cíl 2). Při vyšetření pomocí NTLV jsme zjistili, že

pacienti s PN měli nižší skóre hodnocené libosti odorantů oproti zdravé skupině. Výsledky testů NTLV, Sniffin' Sticks a OMT ukázaly signifikantní vzájemnou korelaci. NTLV byl srovnatelný v hodnocení čichových funkcí s testy Sniffin' Sticks a OMT. Naše výsledky prokazují signifikantní postižení čichových funkcí u pacientů s PN v porovnání se zdravou skupinou. Zároveň náš test NTLV, na rozdíl od Sniffin' Sticks a OMT, preferovalo celkem 55% subjektů, přičemž preference byla výraznější ve skupině pacientů s PN (65%).

V další studii jsme se zabývali pacienty s PN a zrakovými halucinacemi (PNH+). Kladli jsme si otázku, zda pacienti PNH+ mají přítomné strukturální změny sítnice zjištělné pomocí optické koherenční tomografie (OCT) v porovnání s pacienty PNH-. Dále jsme také zjišťovali, zda u pacientů PNH+ jsou přítomné funkční změny sítnice vyšetřené pomocí 2,5% kontrastní senzitivity v porovnání s pacienty PNH- (Cíl 3). Nezjistili jsme žádné statisticky signifikantní rozdíly v tloušťce peripapilární vrstvy retinálních nervových vláken (RNFL), makulární tloušťce ani v makulárním objemu mezi pacienty PNH+ a PNH- a ani mezi skupinou pacientů s PN (společně PNH+ a PNH-) a zdravými osobami. Nenašli jsme také žádný statisticky signifikantní rozdíl v 2.5% kontrastní senzitivitě mezi skupinou pacientů PNH+ a PNH-. Z našich výsledků vyvozujeme, že strukturální i funkční parametry retiny nemají vztah ke zrakovým halucinacím u PN a že retina se tak neúčastní patogeneze zrakových halucinací u PN.

V závěrečné části práce jsme prezentovali studii, ve které jsme zjišťovali, zda pacienti s HN mají přítomné změny strukturálních parametrů retiny měřené pomocí OCT a funkčních parametrů retiny (kontrastní senzitivity a barevné diskriminace) měřené pomocí Pelli-Robson Contrast sensitivity testu a Farnsworth D-15 Color testu (Cíl 4). Z výsledků vyplývá, že jsme nezjistili žádné statisticky signifikantní rozdíly v průměrné tloušťce RNFL a v tloušťce temporálního segmentu RNFL a v makulárním objemu pomocí OCT mezi pacienty s HN a zdravými kontrolami. Nezjistili jsme žádnou patologii v kontrastní senzitivitě u pacientů s HN. Výsledky barevné

diskriminace byly nejednoznačné. Výsledky této studie vyvozují závěr, že retina se v patogenezi HN neúčastní.

## POUŽITÁ LITERATURA

1. Aaker GD, Myung JS, Ehrlich JR, Mohammed M, Henchcliffe C, Kiss S. Detection of retinal changes in Parkinson's disease with spectral-domain optical coherence tomography. *Clin Ophthalmol* 2010; 4: 1427-1432.
2. Adam CR, Shrier E, Ding Y, Glazman S, Bodis-Wollner I. Correlation of inner retinal thickness evaluated by spectral-domain optical coherence tomography and contrast sensitivity in Parkinson disease. *J Neuroophthalmol* 2013;233(2): 137-142.
3. Altıntaş O, Işeri P, Ozkan B, Çağlar Y. Correlation between retinal morphological and functional findings and clinical severity in Parkinson's disease. *Doc Ophthalmol* 2008; 116(2): 137-46.
4. Ambler Z, Bednařík J, Růžička E et al. *Klinická neurologie, část obecná*. ISBN 80-7254-556-6, Triton, 2004.
5. Andrade C, Beato J, Monteiro A, Costa A, Penas S, Guimarães J, Reis FF, Garrett C. Spectral-domain optical coherence tomography as a potential biomarker in Huntington's disease. *Mov Disord* 2016; 31(3): 377-383.
6. Ansari KA. Olfaction in multiple sclerosis. With a note on the discrepancy between optic and olfactory involvement. *Eur Neurol* 1976; 14(2): 138-145.
7. Ansari KA, Johnson A. Olfactory function in patients with Parkinson's disease. *Chronic Dis* 1975; 28(9): 493-497.
8. Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP, Burn DJ. The retina in Parkinson's disease. *Brain* 2009; 132(5): 1128-1145.
9. Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP, Burn DJ. Retinal thickness in Parkinson's disease. *Park Relat Disord* 2011; 17(6): 431-436.
10. Bacon Moore AS, Paulsen JS, Murphy C. A test of odor fluency in patients with Alzheimer's and Huntington's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 1999; 21(3): 341-351.

11. Barnes J, David AS. Visual hallucinations in Parkinson's disease: a review and phenomenological survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70(6): 727-733.
12. Barrios FA, Gonzalez L, Favila R, Alonso ME, Salgado PM, Diaz R, Fernandez-Ruiz J. Olfaction and neurodegeneration in HD. *Neuroreport* 2007; 18(1): 73-76.
13. Batcha AH, Greferath U, Jobling AI, Vessey KA, Ward MM, Nithianantharajah J, Hannan AJ, Kalloniatis M, Fletcher EL. Retinal dysfunction, photoreceptor protein dysregulation and neuronal remodelling in the R6/1 mouse model of Huntington's disease. *Neurobiol Dis* 2012; 45(3): 887-896.
14. Bednařík J, Ambler Z, Růžička E et al. *Klinická neurologie, část speciální I*. ISBN 978-80-7387-389-9, Triton, 2010.
15. Bejr-kasem H, Pagonabarraga J, Martínez-Horta S, Sampedro F, Marín-Lahoz J, Horta-Barba A, Aracil-Bolaños I, Pérez-Pérez J, Ángeles Botí M, Campolongo A, Izquierdo C, Pascual-Sedano B, Gómez-Ansón B, Kulisevsky J. Disruption of the Default mode network and its intrinsic functional connectivity underlies minor hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2019; 34 (1): 78-86.
16. Benarroch EE. Olfactory system. Functional organization and involvement in neurodegenerative disease. *Neurology* 2010; 75(12): 1104-1109.
17. Berendse HW, Booij J, Francot CM, Bergmans PL, Hijman R, Stoof JS, Wolters EC. Subclinical dopaminergic dysfunction in asymptomatic Parkinson's disease patients' relatives with a decreased sense of smell. *Ann Neurol* 2001; 50(1): 34-41.
18. Bernardin F, Schwan R, Lalanne L, Ligier F, Angioi-Duprez K, Schwitzer T, Laprevote V. The role of the retina in visual hallucinations: a review of the literature and implications for psychosis. *Neuropsychologia* 2017; 99: 128-138.

19. Bodis-Wollner I. The visual system in Parkinson's disease. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1990; 67:297-316.
20. Bohnen NI, Satyanarayana G, Priyantha H, Constantine GM, Moore RY. Selective hyposmia in Parkinson disease: association with hippocampal dopamine activity. *Neurosci Lett* 2008; 447(1):12-16.
21. Bohnen NI, Müller ML, Kotagal V, Koeppe RA, Kilbourn MA, Albin RL, Frey KA. Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain* 2010; 133(6): 1747-1754.
22. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24(2): 197-211.
23. Busenbark KL, Huber SJ, Greer G, Pahwa R, Koller WC. Olfactory function in essential tremor. *Neurology* 1992; 42(8): 1631-1632.
24. Büttner T, Schulz S, Kuhn W, Blumenschein A, Przuntek H. Impaired colour discrimination in Huntington's disease. *Eur J Neurol* 1994; 1(2): 153-157.
25. Büttner T, Kuhn W, Müller T, Heinze T, Pühl C, Przuntek H. Chromatic and achromatic visual evoked potentials in Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 100(5): 443-447.
26. Campabadal A, Uribe C, Segura B, Baggio HC, Abos A, Garica-Diaz AI, Marti MJ, Valldeoriola F, Compta Y, Bargallo N, Junque C. Brain correlates of progressive olfactory loss in Parkinson's disease. *Park Relat Disord* 2017; 41: 44-50.
27. Claassen DO, Stark AJ, Spears CA, Petersen KJ, van Wouwe NC, Kessler RM, Zald DH, Donahue MJ. Mesocorticolimbic hemodynamic response in Parkinson's disease patients with compulsive behaviours. *Mov Disord* 2017; 32(11): 1574-1583.
28. Coon EA, Cutsforth-Gregory JK, Benarroch EE. Neuropathology of autonomic dysfunction in synucleinopathies. *Mov Disord* 2018; 33(3), 3: 349-358.

29. Cubo E, Tedejo RP, Rodriguez Mendez V, López Peña MJ, Trejo Gabriel Y Galán JM. Retina thickness in Parkinson's disease and essential tremor. *Mov Disord* 2010; 25(14): 2461-2462.
30. Distel H, Ayabe-Kanamura S, Martínez-Gómez M, Schicker I, Kobayakawa T, Saito S, Hudson R. Perception of everyday odors – correlation between intensity, familiarity and strength of hedonic judgement. *Chem Senses* 1999; 24(2):191-199.
31. Deems DA, Dory RL, Settle RG, Moore-Gillon V, Shaman P, Mester AF, Kimmelman CP, Brightman VJ, Snow JB Jr. Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg* 1991; 117(5): 519-528.
32. Delpont B, Lhommée E, Klinger H, Schmitt E, Bichon A, Fraix V, Castrioto A, Quesada JL, Pélissier P, Kistner A, Carnicella S, Lüscher C, Broussolle E, Pollak P, Thobois S, Krack P. Psychostimulant effect of dopaminergic treatment and addictions in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2017; 32(11): 1566-1573.
33. Doty RL. An examination of relationships between the pleasantness, intensity, and concentration of 10 odorous stimuli. *Attention, Perception, & Psychophysics* 1975; 17:492-496.
34. Doty RL. Olfaction in Parkinson's disease and related disorders. *Neurobiol Dis* 2012; 46(3):527-552.
35. Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, Giberson R, Siksorski L, Rosenberg L. Smell identification ability: changes with age. *Science* 1984; 226(4681): 1441-1443.
36. Doty RL, Reyes PF, Gregor T. Presence of both odor identification and detection deficits in Alzheimer's disease. *Brain Res Bull* 1987; 18(5): 597-600.
37. Doty RL, Deems DA, Stellar S. Olfactory dysfunction in Parkinson's disease: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology* 1988; 38(8): 1237-1244.



38. Doty RL, Perl DP, Steele JC, Chen KM, Pierce JD Jr, Reyes P, Kurland LT. Olfactory dysfunction in three neurodegenerative diseases. *Geriatrics* 1991; 46 (1): 47-51.
39. Doty RL, Stern MB, Pfeiffer C, Gollomp SM, Hurtig HI. (a) Bilateral olfactory dysfunction in early stage treated and untreated idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55(2): 138-142.
40. Doty RL, Singh A, Tetud J, Langston JW. (b) Lack of major olfactory dysfunction in MPTP-induced parkinsonism. *Ann Neurol* 1992; 32(1): 97-100.
41. Doty RL, Golbe LI, McKeown DA, Stern MB, Lehrach CM, Crawford D. Olfactory testing differentiates between progressive supranuclear palsy and idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43(5): 962-965.
42. Doty RL, Bromley SM, Stern MB. Olfactory testing as an aid in the diagnosis of Parkinson's disease: development of optimal discrimination criteria. *Neurodegeneration* 1995; 4(1): 93-97.
43. Doty RL, Li C, Mannon LJ, Yousem DM. Olfactory dysfunction in multiple sclerosis: relation to longitudinal changes in plaque numbers in central olfactory structures. *Neurology* 1999; 53(4): 880-882.
44. Ellenberger JC, Petro DJ, Ziegler SB. The visual evoked potentials in Huntington disease. *Neurology* 1978; 28(1): 95-97.
45. Erro R, Picillo M, Amboni M, Moccia M, Vitale C, Longo K, Pellecchia MT, Santangelo G, Martinez-Martin P, Chaudhuri KR, Barone P. Nonmotor predictors for levodopa requirement in de novo patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30(3): 373-378.
46. Fasano A, Visanji NP, Liu LW, Lang AE, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2015; 14(6): 625-639.

47. Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziégler M. Hallucinations in Parkinson`s disease. Prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000; 123(4): 733-745.
48. Ferrer I. Neuropathology and neurochemistry of nonmotor symptoms in Parkinson'disease. *Parkinsons Dis* 2011; ID 708404. doi: 10.4061/2011/708404
49. Fiala O, Růžicka E. Genetika Parkinsonovy nemoci. *Cesk Slov Neurol N.* 2009; 72(105)(5): 419-428.
50. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12(3): 189-198.
51. Fusilli C, Migliore S, Mazza T, Consoli F, De Luca A, Barbagallo G, Ciammola A, Gatto EM, Cesarini M, Etcheverry JL, Parisi V, Al-Oraimi M, Al-Harrasi S, Al-Salmi Q, Marano M, Vonsattel JG, Sabatini U, Landwehrmeyer GB, Squitieri F. Biological and clinical manifestations of juvenile Huntington's disease: a retrospective analysis. *Lancet Neurol* 2018; 17(11): 986-993.
52. Gallagher DA, Parkkinen L, O'Sullivan SS, Spratt A, Shah A, Davey CC, Bremner FD, Revesz T, Williams DR, Lees AJ, Schrag A. Testing an aetiological model of visual hallucinations in Parkinson's disease. *Brain* 2011; 134(11): 3299-3309.
53. Gatto E, Parisi V, Persi G, Fernandez Rey E, Cesarini M, Luis Etcheverry J, Rivera P, Squitieri F. Optical coherence tomography (OCT) study in Argentinean Huntington's disease patients. *Int J Neurosci* 2018; 128(12): 1157-1162.
54. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1999; 56(1): 33-39.
55. Gill DJ, Freshman A, Blender JA, Ravina B. The Montreal cognitive assessment as a screening tool for cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23(7): 1043-1046.

56. Gil JM, Rego AC. Mechanisms of neurodegeneration in Huntington's disease. *Eur J Neurosci* 2008; 27(11): 2803-2820.
57. Gleason E. The influences of metabotropic receptor activation on cellular signaling and synaptick function in amacrine cells. *Vis Neurosci* 2012; 29(1): 31-39.
58. Goetz CG, Leurgans S, Pappert EJ, Raman R, Stermer AB. Prospective longitudinal assessment of hallucinations in Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57(11): 2078-2082.
59. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stern MB, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, van Hilten JJ, LaPelle N, MDS UPDRS Revision Task Force. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson`s Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* 2008; 23(15): 2129-2170.
60. Goetz CG, Ouyang B, Negron A, Stebbins GT. Hallucinations and sleep disorders in PD: Ten-year prospective longitudinal study. *Neurology* 2010; 75(20): 1773-1779.
61. Goetz CG, Stebbins GT, Ouyang B. Visual plus nonvisual hallucinations in Parkinson's Disease: Development and evolution over 10 Years. *Mov Disord* 2011; 26(12): 2196-2200.
62. Gratwicke J, Jahanshahi M, Foltynie T. Parkinson's disease dementia: a neural networks perspective. *Brain* 2015; 138(6): 1454-1476.
63. Ha AD, Jankovic J. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; 27(4): 485-491.
64. Haehner A, Hummel T, Hummel C, Sommer U, Junghanns S, Reichmann H. Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson`s disease. *Mov Disord* 2007; 22(6): 839-842.

65. Hajee ME, March WF, Lazzaro DR, Wolintz AH, Shrier EM, Glazman S, Bodis-Wollner IG. Inner Retinal Layer Thinning in Parkinson Disease. *Arch Ophthalmol* 2009; 127(6): 737-41.
66. Harnois C, Di PT. Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31(11): 2473-2475.
67. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap) - a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform* 2009; 42(2): 377-81.
68. Hawkes CH, Shephard BC, Daniel SE. Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62(5): 436-446.
69. Helmlinger D, Yvert G, Picaud S, Merienne K, Sahel J, Mandel JL, Devys D. Progressive retinal degeneration and dysfunction in R6 Huntington's disease mice. *Human Molecular Genetics* 2002; 11(26): 3351-3359.
70. Henion KE. Odor pleasantness and intensity: a single dimension? *J Exp Psychol* 1971; 90(2): 275-279.
71. Hudry J, Thobois S, Broussolle E, Adeleine P, Royet JP. Evidence for deficiencies in perceptual and semantic olfactory processes in Parkinson's disease. *Chem Senses* 2003; 28(6): 537-543.
72. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses* 1997; 22(1): 39-52.
73. Huot P, Johnston TH, Darr T, Hazrati LN, Visanji NP, Pires D, Brotchie JM, Fox SH. Increased 5-HT<sub>2A</sub> receptors in the temporal cortex of Parkinsonian patients with visual hallucinations. *Mov Disord* 2010; 25(10): 1399-1408.

74. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH, Nationale Institute for Clinical Excellence. Nonmotor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006; 5(3): 235-245.
75. Ikeda H, Head GM, Ellis CJ. Electrophysiological signs of retinal dopamine deficiency in recently diagnosed Parkinson's disease and a follow up study. *Vis Res* 1994; 34(19): 2629-2638.
76. Illarioškin SN. Příčiny vzniku Parkinsonovy nemoci - nové představy a nové výzvy. *Cesk Slov Neurol N* 2015; 78/111 (3): 283-291.
77. Inzelberg R, Ramirez JA, Nisipeanu P, Ophir A. Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson disease. *Vision Res* 2004; 44(24): 2793-2797.
78. Jafek BW, Murrow B, Linschoten M. Evaluation and treatment of anosmia. *Curr Opin in Otolaryngol and Head and Neck Surg* 2000; 8(1): 63-67.
79. Jellinger KA. Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: Evaluation and changes of concepts. *Mov Disord* 2012; 27(1): 8-30.
80. Jörg J, Gerhard H. Somatosensory motor and special visual evoked potentials to single and double stimulation in "Parkinson's disease" an early diagnostic test? *J Neural Transm* 1987; 25: 81-88.
81. Kashihara K, Hanaoka A, Imamura T. Frequency and characteristics of taste impairment in patients with Parkinson's disease: results of a clinical interview. *Intern Med* 2011; 50(20): 2311-2315.
82. Kersten HM, Danesh-Meyer HV, Kilfoyle DH, Roxburgh RH. Optical coherence tomography findings in Huntington's disease: a potential biomarker of disease progression. *J Neurol* 2015; 262(11): 2457-2465.
83. Kertelge L, Brüggemann N, Schmidt A, Tadic V, Wisse C, Dankert S, Drude L, van der Vegt J, Siebner H, Pawlack H, Pramstaller PP, Behrens MI, Ramirez A, Reichel D, Buhmann C, Hagenah J, Klein C, Lohmann K, Kasten M. Impaired sense of smell and color

discrimination in monogenic and idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25(15): 2565-2669.

84. Kesslak JP, Cotman CW, Chui HC, Van den Noort S, Fang H, Pfeffer R, Lynch G. Olfactory tests as possible probes for detecting and monitoring Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1988; 9(4): 399-403.
85. Kim A, Kim HJ, Shin CW, Kim A, Kim Y, Jang M, Jung YJ, Lee WW, Park H, Jeon B. Emergency of non-motor fluctuations with reference to motor fluctuations in Parkinson's disease. *Park Relat Disord* 2018; 54: 79-83.
86. Kim HF, Hikosaka O. Parallel basal ganglia circuits for voluntary and automatic behaviour to reach rewards. *Brain* 2015; 138(7): 1776-1800.
87. Kim HJ, Jeon BS, Lee JY, Cho YJ, Hong KS, Cho JY. Taste function in patients with Parkinson disease. *J Neurol* 2011; 258(6): 1076-1079.
88. Kim J, Criaud M, Cho SS, Díez-Cirarda M, Mihaescu A, Coakeley S, Valli M, Jacobs MF, Houle S, Strafella AP. Abnormal intrinsic brain functional network dynamics in Parkinson's disease. *Brain* 2017; 140(11): 2955-2967.
89. Kirbas S, Turkyilmaz K, Tufekci A, Durmus M. Retinal nerve fiber layer in Parkinson disease. *J Neuroophthalmol* 2013; 33(1): 62-65.
90. Knapp J, VanNasdale DA, Ramsey K, Racine J. Retinal dysfunction in a presymptomatic patient with Huntington's disease. *Doc Ophthalmol* 2018; 136(3): 213-221.
91. Konczak J, Sciutti A, Avanzino L, Squeri V, Gori M, Masia L, Abbruzzenese G, Sandini G. Parkinson's disease accelerates age-related decline in haptic perception by altering somatosensory integration. *Brain* 2012; 135(11): 3371-3379.
92. La Morgia C, Barboni P, Rizzo G, Carbonelli M, Savini G, Scaglione C, Capellari S, Bonazza S, Giannoccaro MP, Calandra-Buonaura G, Liquori R, Cortelli P, Martinelli P, Baruzzi A, Carelli V. Loss of

temporal retinal nerve fibers in Parkinson disease: a mitochondrial pattern? *Eur J Neurol* 2013; 20(1): 198-201.

93. Langheinrich T, Tebartz van Elst L, Lagrèze WA, Bach M, Lücking CH, Greenlee MW, et al. Visual contrast response functions in Parkinson's disease: evidence from electroretinograms, visually evoked potentials and psychophysics. *Clin Neurophysiol* 2000; 111(1): 66-74.
94. Lazic SE, Goodman AO, Grote HE, Blakemore C, Morton AJ, Hannan AJ, van Dellen A, Barker RA. Olfactory abnormalities in Huntington's disease: decreased plasticity in the primary olfactory cortex of R6/1 transgenic mice and reduced olfactory discrimination in patients. *Brain Res* 2007; 1151: 219-226.
95. Leclair-Visonneau L, Clairembault T, Coron E, Le Dily S, Vavasseur F, Dalichampt M, Péréon Y, Neunlist M, Derkinderen P. REM sleep behavior disorder is related to enteric neuropathology in Parkinson disease. *Neurology* 2017; 89(15): 1612-1618.
96. Lee JY, Kim JM, Ahn J, Kim HJ, Jeon BS, Kim TW. Retinal nerve fiber layer thickness and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014; 29(1): 61-67.
97. Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Richard IH, Starkstein SE. Symptomatology and markers of anxiety disorders in Parkinson's disease: a cross-sectional study. *Mov Disord* 2011; 26(3): 484-492.
98. Li M, Yasamura D, Ma AAK, Matthes MT, Yang H, Nielson G, Huang Y, Szoka FC, LaVail MM, Diamond MI. Intravitreal administration of HA-1077, a ROCK inhibitor, improves retinal function in a mouse model of Huntington disease. *PLoS One* 2013; 8(2): e56026.
99. Lin YS, Chen CM, Soong BW, Wu YR, Chen HM, Yeh WY, Wu DR, Lin YJ, Poon PWF, Cheng ML, Wang CH, Chern Y. Dysregulated brain creatine kinase is associated with hearing impairment in mouse models of Huntington disease. *J Clin Invest* 2011; 121(4): 1519-1523.

100. Liu J, Heinsen H, Grinberg LT, Alho E, Amaro E Jr, Pasqualucci CA, Rüb U, den Dunnen W, Arzberger T, Schmitz C, Kiessling M, Bader B, Danek A. Subcortical neurodegeneration in chorea: Similarities and differences between chorea-acanthocytosis and Huntington's disease. *Park Relat Disord* 2018; 49: 54-59.
101. Markopoulou K, Larsen KW, Wszolek EK, Denson MA, Lang AE, Pfeiffer RF, Wszolek ZK. Olfactory dysfunction in familial parkinsonism. *Neurology* 1997; 49(5): 1262-1267.
102. Marras C, Chaudhuri KR. Nonmotor features of Parkinson's disease subtypes. *Mov Disord* 2016; 31(8): 1095-1102.
103. Martínez-Fernández R, Schmitt E, Martinez-Martin P, Krack P. The hidden sister of motor fluctuations in Parkinson's disease: a review on nonmotor fluctuations. *Mov Disord* 2016; 31(8): 1080-1094.
104. Mayer JD et Bremer D. Assessing mood with affect-sensitive tasks. *J Pers Assess* 1985; 49(1): 95-99.
105. McKinnon JH, Demaerschalk BM, Caviness JN, Wellik KE, Adler CH, Wingerchuk DM. Sniffing out Parkinson disease: can olfactory testing differentiate parkinsonian disorders? *Neurologist* 2007; 13(6): 382-385.
106. Menalled LB, Sison JD, Dragatsis I, Zeitlin S, Chesselet MF. Time course of early motor and neuropathological anomalies in a knock-in mouse model of Huntington's disease with 140 CAG repeats. *J Comp Neurol* 2003; 465(1): 11-26.
107. Menšíková K, Kaňovský P, Kaiserová M, Nestršil I, Bareš M. Proměnlivá tvář parkinsonské neurodegenerace. *Cesk Slov Neurol N* 2013; 76/109(1): 26-34.
108. Merola A, Romagnolo A, Rosso M, Suri R, Berndt Z, Maule S, Lopiano L, Espay AJ. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: A prospective cohort study. *Mov Disord* 2018; 33(3): 391-397.
109. Mertsalmi TH, Aho VTE, Pereira PAB, Paulin L, Pekkonen E, Auvinen P, Scheperjans F. More than constipation - bowel symptoms in



- Parkinson's disease and their connection to gut microbiota. *Eur J Neurol* 2017; 24 (11): 1375-1383.
110. Mirallave A, Morales M, Cabib C, Muñoz EJ, Santacruz P, Gasull X, Valls-Sole J. Sensory processing in Huntington's disease. *Clin Neurophysiol* 2017; 128(5): 689-696.
  111. Moschos MM, Tagaris G, Markopoulos I, Margetis I, Tsapakis S, Kanakis M, Koutsandrea C. Morphologic changes and functional retinal impairment in patients with Parkinson disease without visual loss. *Eur J Ophthalmol* 2011; 21(1): 24-29.
  112. Moskowitz HR, Dravnieks A, Gerbers C. Odor intensity and pleasantness of butanol. *Journal of Experimental Psychology* 1974; 103:216-223.
  113. Murofushi T, Mizuno M, Osonai R, Hayashida T. Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1991; 53(3): 143-146.
  114. Müller A, Müngersdorf M, Reichmann H, Strehle G, Hummel T. Olfactory function in Parkinsonian syndromes. *J Clin Neurosci* 2002; 9(5): 521-524.
  115. Mysliveček J et al. *Základy neurovědy, 2. rozšířené a přepracované vydání*. ISBN 978-80-7387-088-1, Triton, 2009.
  116. Nevšimalová S, Šonka K et al. *Poruchy spánku a bdění. Druhé, doplněné a přepracované vydání*. ISBN 978-80-7262-500-0, Galén, 2007.
  117. Nomura T, Kishi M, Nakashima K. Differences in clinical characteristics when REM sleep behaviour disorder precedes or comes after the onset of Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2017; 382: 58-60.
  118. Nordin S, Paulsen JS, Murphy C. Sensory-and memory-mediated olfactory dysfunction in Huntington's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 1995; 1 (3): 281-290.

119. Noth J, Engel L, Friedemann HH, Lange HW. Evoked potentials in patients with Huntington's disease and their offspring. I. Somatosensory evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1984; 59(2): 134-141.
120. Nowacka B, Lubiński W, Honczarenko K, Potemkowski A, Safranow K. Bioelectrical function and structural assessment of the retina in patients with early stages of Parkinson's disease. *Doc Ophthalmol* 2015; 131: 95-104.
121. O'Donnell BF, Blekher TM, Weaver M, White KM, Marshall J, Beristain X, Stout JC, Gray J, Wojcieszek JM, Foroud TM. Visual perception in prediagnostic and early stage Huntington's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2008; 14(3): 446-453.
122. Oepen G, Doerr M, Thoden U. Visual (VEP) and somatosensory (SSEP) evoked potentials in Huntington's chorea. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1981; 51(6): 666-670.
123. Ortuño-Lizarán I, Beach TG, Serrano GE, Walker DG, Adler CH, Cuenca N. Phosphorylated  $\alpha$ -synuklein in the retina is a biomarker of Parkinson's disease pathology severity. *Mov Disord* 2018; 33 (8): 1315-1324.
124. Patel N, Jankovic J, Hallett M. Sensory aspects of movements disorders. *Lancet Neurol* 2014; 13(1): 100-112.
125. Paulsen JS. Cognitive impairment in Huntington disease: diagnosis and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011; 11(5): 474-483.
126. Paulsen JS, Ready R, Hamilton J, Mega M, Cummings J. Neuropsychiatric aspects of Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71(3): 310-314.
127. Paulus W, Schwarz G, Werner A, Lange H, Bayer A, Hofschuster M, Müller N, Zrenner E. Impairment of retinal increment thresholds in Huntington's disease. *Ann Neurol* 1993;34(4): 574-578.
128. Peppe A, Stanzione P, Pierelli F, De Angelis D, Pierantozzi M, Bernardi G. Visual alterations in de novo Parkinson's disease: pattern

- electroretinogram latencies are more delayed and more reversible by levodopa than are visual potentials. *Neurology* 1995; 45(6): 1144-1148.
129. Petrasch-Parwez E, Habbes HW, Weickert S, Löbbecke-Schumacher M, Striedinger K, Wiczorek S, Dermietzel R, Epplen JT. Fine-structural analysis and connexin expression in the retina of a transgenic model of Huntington's disease. *J Comp Neurol* 2004; 479(2): 181-197.
  130. Petrasch-Parwez E, Saft C, Schlichting A, Andrich J, Napirei M, Arning L, Wiczorek S, Dermietzel R, Epplen JT. Is the retina affected in Huntington disease? *Acta Neuropathol* 2005; 110(5): 523-525.
  131. Petrovický P et al. *Klinická neuroanatomie CNS s aplikovanou neurologií a neurochirurgií*. ISBN 978-80-7387-039-3, Triton, 2008.
  132. Picillo M, Palladino R, Barone P, Erro R, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Antonini A, PRIAMO Study Group. The PRIAMO study: urinary dysfunction as a marker of disease progression in early Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2017; 24(6): 788-795.
  133. Pieri V, Diederich NJ, Raman R, Goetz CG. Decreased color discrimination and contrast sensitivity in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2000; 172(1): 7-11.
  134. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinshenker BG, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*. 2005; 58(6): 840-846.
  135. Ponsen MM, Stoffers D, Twisk JW, Wolters Ech, Berendse HW. Hyposmia and executive dysfunction as predictors of future Parkinson's disease: a prospective study. *Mov Disord* 2009; 24(7): 1060-1065.

136. Postuma RB, Lang AE, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2006; 66(6): 845-851.
137. Price MJ, Feldman RG, Adelberg D, Kayne H. Abnormalities in color vision and contrast sensitivity in Parkinson's disease. *Neurology* 1992 42(4): 887-890.
138. Pringsheim T, Wiltshire K, Day L, Dykeman J, Steeves T, Jette N. The incidence and prevalence of Huntington's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2012; 27(9): 1083-1091.
139. Profant O, Roth J, Bureš Z, Balogová Z, Lišková I, Betka J, Syka J. Auditory dysfunction in patients with Huntington's disease. *Clin Neurophysiol* 2017; 128(10): 1946-1953.
140. Quinn NP, Rossor MN, Marsden CD. Olfactory threshold in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50(1): 88-89.
141. Ragauskas S, Leinonen H, Puranen J, Rönkkö S, Nymark S, Gurevicius K, Lipponen A, Kontkanen O, Puoliväli J, Tanila H, Kalesnykas G. Early retinal function deficit without prominent morphological changes in the R6/2 mouse model of Huntington's disease. *PLoS One* 2014; 9(12): e113317.
142. Ray WA, O'Day DM. Statistical analysis of multi-eye data in ophthalmic research. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26(8): 1186-1188.
143. Ricciardi L, Haggard P, de Boer L, Sorbera C, Stenner MP, Morgante F, Edwards MJ. Acting without being in control: exploring volition in Parkinson's disease with impulse compulsive behaviours. *Park Relat Disord* 2017; 40: 51-57.
144. Ridder A, Müller ML, Kotagal V, Frey KA, Albin RL, Bohnen NI. Impaired contrast sensitivity is associated with more severe cognitive impairment in Parkinson disease. *Park Relat Disord* 2017; 34: 15-19.

145. Romenets SR, Gagnon JF, Latreille V, Panniset M, Chouinard S, Montplaisir J, Postuma RB. Rapid eye movement sleep behaviour disorder and subtypes of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; 27(8): 996-1003.
146. Roth J, Radil T, Růžička E, Jech R, Tichý J. Apomorphine does not influence olfactory thresholds in Parkinson's disease. *Funct Neurol* 1998; 13(2): 99-103.
147. Růžička E, Roth J, Kaňovský P et al. Parkinsonova nemoc a parkinsonské syndromy. Extrapramidová onemocnění I. ISBN 80-7262-048-7, Galén, 2010.
148. Sartucci F, Orlandi G, Lucetti C, Bonuccelli U, Murri L, Orsini C, Porciatti V. Changes in pattern electroretinograms to equiluminant red-green and blue-yellow gratings in patients with early Parkinson's disease. *J Clin Neurophysiol* 2003; 20(5): 375-381.
149. Saudou F, Finkbeiner S, Devys D, Greenberg ME. Huntingtin acts in the nucleus to induce apoptosis but death does not correlate with the formation of intranuclear inclusions. *Cell* 1998; 95(1): 55-66.
150. Seki M, Takahashi K, Uematsu D, Mihara B, Morita Y, Isozumi K, Ohta K, Muramatsu K, Shirai T, Nogowa S, Gotoh J, Yamaguchi K, Tomita Y, Yasutomi D, Nihei Y, Iwasawa S, Suzuki N. Clinical features and varieties of non-motor fluctuations in Parkinson's disease: a Japanese multicenter study. *Park Relat Disord* 2013; 19(1), 104-108.
151. Serby M, Corwin J, Conrad P, Rotrosen J. Olfactory dysfunction in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Am J Psychiatry* 1985; 142(6): 781-782.
152. Serby M. Olfaction and Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1986; 10(3-5): 579-586.
153. Shah M, Deeb J, Fernando M, Noyce A, Visentin E, Findley LJ, Hawkes CH. Abnormality of taste and smell in Parkinson's disease. *Park Relat Disord* 2009; 15(3): 232-237.

154. Shepherd GM, Grillner S. Handbook of Brain Microcircuits. Second edition. ISBN 9780190636111. Oxford, 2018.
155. Shulman KI, Gold DP, Cohen CA, Zuccherro CA. Clock drawing and dementia in the community: a longitudinal study. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 1993; 8(6): 487-496.
156. Siciliano M, Trojano L, Santangelo G, De Micco R, Tedeschi G, Tessitore A. Fatigue in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2018; 33(11): 1712-1723.
157. Sienkiewicz-Jarosz H, Scinska A, Kuran W, Ryglewicz D, Rogowski A, Wrobel E, Korkosz A, Kukwa A, Kostowski W, Bienkowski P. Taste responses in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(1): 40-46.
158. Sienkiewicz-Jarosz H, Scinska A, Swiecicki L, Lipczynska-Lojkowska W, Kuran W, Ryglewicz D, Kolaczowski M, Samochowiec J, Bienskowski P. Sweet liking in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2013; 329(1-2): 17-22.
159. Soghomonian JJ et al. The Basal Ganglia. Novel perspectives on motor and cognitive functions. ISBN 978-3-319-42741-6. Springer, 2016.
160. Starr CJ, Sawaki L, Wittenberg GF, Burdette JH, Oshiro Y, Quevedo AS, McHaffie JG, Coghill RC. The contribution of the putamen to sensory aspects of pain: insights from structural connectivity and brain lesions. *Brain* 2011; 134(7): 1987-2004.
161. Stern MB, Doty RL, Dotti M, Corcoran P, Crawford D, McKeown DA, Adler C, Gollomp S, Hurtig H. Olfactory function in Parkinson's disease subtypes. *Neurology* 1994; 44(2): 266-268.
162. Stirpe P, Hoffman M, Badiali D, Colosimo C. Constipation: an emergency risk factor for Parkinson's disease? *Eur J Neurol* 2016; 23(11): 1606-1613.
163. Storch A, Schneider CB, Wolz M, Stürwald Y, Nebe A, Odin P, Mahler A, Fuchs G, Jost WH, Chaudhuri KR, Koch R, Reichmann H, Ebersbach

- G. Nonmotor fluctuations in Parkinson disease: severity and correlation with motor complications. *Neurology* 2013; 80(9): 800-809.
164. Su A, Gandhi R, Barlow C, Triadafilopoulos G. A practical review of gastrointestinal manifestations in Parkinson's disease. *Park Relat Disord* 2017; 39: 17-26.
  165. Testa CM, Jankovic J. Huntington disease: a quarter century of progress since the gene Discovery. *J Neurol Sci* 2019; 396: 52-68.
  166. Tian T, Zhu XH, Liu YH. Potential role of retina as a biomarker for progression of Parkinson's disease. *Int J Ophtalmol* 2011; 4(4): 433-438.
  167. Travis EO. Python for Scientific Computing. *Computing in Science and Engineering* 2007; 9 (3): 10-20.
  168. Underwood M, Bonas S, Dale M, REGISTRY Investigators of the European Huntington's disease network. Huntington's disease: prevalence and psychological indicators of pain. *Mov Disord Clin Pract* 2016; 4(2): 198-204.
  169. Veselá O, Růžicka E, Jech R, Roth J, Stepánková K, Mecír P, Solano Z, Prclíková E. Colour discrimination impairment is not a reliable early marker of Parkinson's disease. *J Neurol* 2001; 248(11): 975-978.
  170. Vodicka J, Pokorný K, Ehler E, Pellant A. (a) Post-traumatic olfactory disorders: case studies. *Cesk Slov Neurol N* 2007; 70 (103): 710-714.
  171. Vodička J, Pellant A, Chrobok V. (b) Screening of olfactory function using odourized markers. *Rhinology* 2007; 45(2): 164-168.
  172. Vodicka J, Meloun M, Příhodová L. Brief evaluation of pleasantness of olfactory and trigeminal stimulants. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 136(9): 901-907.
  173. Vodička J, Fajtlová H et al. *Poruchy čichu a chuti*. ISBN 978-80-7311-125-0, Tobiáš, 2012.

174. Vodička J, Pellant A. Vliv barev parfémovaných fixů na výsledek čichové zkoušky. II. Fakultní konference studentů doktorského studia, Hradec Králové, 24.10.2006.
175. Vonsattel JP, Myers RH, Stevens TJ, Ferrante RJ, Bird ED, Richardson EP Jr. Neuropathological classification of Huntington's disease. *J Neuropathol and Exp Neurol* 1985; 44(6): 559-577.
176. Wang Y, Liu XD, Zhang Y, Yin G, Zhang BS, Soares JC, Zhang XY. Association of low serum BDNF with depression in patients with Parkinson's disease. *Park Relat Disord* 2017; 41: 73-78.
177. Ward CD, Hess WA, Calne DB. Olfactory impairment in Parkinson's disease. *Neurology* 1983; 33(7): 943-946.
178. Weil RS, Schrag AE, Warren JD, Crutch SJ, Lees AJ, Morris HR. Visual dysfunction in Parkinson's disease. *Brain* 2016; 139(11): 2827-2843.
179. Wild EJ, Tabrizi SJ. Therapies targeting DNA and RNA in Huntington's disease. *Lancet Neurol* 2017; 16(10): 837-847.
180. Willis GL. Parkinson's disease as a neuroendocrine disorder of circadian function: dopamine-melatonin imbalance and the visual system in the genesis and progression of the degenerative process. *Rev Neurosci* 2008; 19(4-5): 245-316.
181. Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, Blin O, Ceccaldi M, Pouget J, Poncet M, Chérif AA. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology* 2002; 59(3): 408-413.
182. Zapiec B, Dieriks BV, Tan S, Faull RLM, Mombaerts P, Curtis MA. A ventral glomerular deficit in Parkinson's disease revealed by whole olfactory bulb reconstruction. *Brain* 2017; 140(10): 2722-2736.
183. Zhu M, Li M, Ye D, Jiang W, Lei T, Shu K. Sensory symptoms in Parkinson's disease: clinical features, pathophysiology, and treatment. *J Neurosci Res* 2016; 94(8): 685-692.
184. Zuccato C, Cattaneo E. Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurol* 2009; 5(6): 311-322.



185. Zucco GM, Hummel T, Tomaiuolo F, Stevenson RJ. The influence of short-term memory on standard discrimination and cued identification olfactory tasks. *J Neurosci Methods* 2014; 222: 138-141.

## Příloha č. 1

### Identifikační záznam:

KOPAL, Aleš. *Senzorické a senzitivní dysfunkce u neurodegenerativních postižení bazálních ganglií. [Sensory and sensitive dysfunctions in neurodegenerative disorders of the basal ganglia]*. Praha, 2019. 141 s., 2 příl. Disertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova, 1. Lékařská fakulta, Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd. Vedoucí práce Roth, Jan.

## Příloha č. 2

Seznam publikací doktoranda in extenso:

### **1. publikace in extenso, které jsou podkladem disertace**

a) s IF (kumulativní IF: 4,346)

- Vodička J, Pecková L, **Kopal A**, Ehler E, Chrobok V. *Vyšetření čichu u neurologických onemocnění pomocí Testu parfémových fixů*. *Cesk Slov Neurol N* 2010; 73/106(1): 45-50. **IF 0,393**
- **Kopal A**, Mejzlíková E, Lízrová Preiningerová J, Brebera D, Ulmanová O, Ehler E, Roth J. *Changes of retina are not involved in the genesis of visual hallucinations in Parkinson's disease*, *Parkinsons Dis* 2015, ID 709191, 6 pages. **IF 2,098**
- Pospichalova K., Vodicka J., **Kopal A**. *New test of odor pleasantness in Parkinson's disease*. *Funct Neurol* 2016; 31(3): 149-155. **IF 1,855**
- **Kopal A**, Dusek P, Brichova M, Roth J, Ulmanova O, Klempir J, Lizrova Preiningerova J. *No evidence for structural and functional impairment of retina in patients with Huntington's disease*, manuskript v přípravě

### **2. publikace in extenso bez vztahu k tématu disertace**

a) s IF

- **Kopal A**, Dostál V, Krasulová E, Ehler E. *Akutní choreatický syndrom: kazuistika*. *Cesk Slov Neurol N* 2007; 70/103(3): 336-339. **IF 0,037**
- **Kopal A**, Ehler E, Rektorová I. *Progredující spasticita, kognitivní deficit a nevýbavné kortikální motorické evokované potenciály jako klinické příznaky*

*pravděpodobné primární laterální sklerózy - kazuistika. Cesk Slov Neurol N*  
2011; 74/107(5): 579-583. **IF 0,279**

- Ehler E, **Kopal A**, Mandysova P, Vojtisek P, Zamecnik J. *Stiff-person syndrome associated with myotonic dystrophy type 2 - a case report. Cesk Slov Neurol N* 2014; 77/110(1): 104-108. **IF 0,159**

b) bez IF (kapitoly do knihy)

- Vodička J, Dudová I, Matoušek P, **Kopal A**, Svačina Š, Kastner J, Lipina R. *Příčiny poruch čichu. In: Poruchy čichu a chuti.* Editor: Prof. MUDr. Viktor Chrobok, CSc., PhD., zástupce editora: Doc. MUDr. Pavel Komínek, PhD., MBA. Nakladatelství Tobiaš, 2012, 76-119.

c) bez IF

- **Kopal A**, Dostál V, Geier P, Ehler E. *Maligní neuroleptický syndrom u pacientky s Parkinsonovou chorobou a akutní interkurentní infekcí. Neurol. pro praxi*, 2006; 3: 158-159.

- **Kopal A**, Mrklovský M, Ehler E. *Akutní diseminovaná encefalomyelitida a její možná záměna s AIDP. Neurol. pro praxi*, 2007; (8)6: 364-366.

- **Kopal A**, Ehler E, Kerekes Z, Mrklovský M. *Primární lymfom mozku. Neurol. pro praxi* 2010; 11(2): 129-132.

- Ehler E, **Kopal A**, Mrklovský M, Košťál M. *Cerebral venous thrombosis after a cesarean delivery. Acta Medica (Hradec Králové)* 2010; 53(2): 109-113.

- **Kopal A**, Ehler E, Mrklovský M. *Spontánní intrakraniální hypotenze. Prakt. Léč.* 2010; 90 (8): 486-489.

- **Kopal A**, Latta J, Mrklovský M, Ehler E. *Stiff limb syndrom. Neurol. pro praxi* 2010; 11(6):418-421.

- Ehler E, **Kopal A**, Mandysová P, Latta J. *Komplikace ischemické cévní mozkové příhody*. Neurol. praxi 2011; 12(2): 129-134.